

**BIOLOGÍA CELULAR**  
**EN ODONTOLOGÍA**





## *BIOLOGÍA CELULAR EN ODONTOLOGÍA*

### *De los Autores*

#### **Mabel N Brunotto**

Doctora en Ciencias de la Salud. Magister en Estadística Aplicada. Magister en Salud Pública. Bióloga. Profesora Titular, Facultad de Odontología, Universidad Nacional de Córdoba.

#### **Ana María Zárate**

Doctora en Ciencias de la Salud. Magister en Microbiología con orientación en investigación en salud humana. Bióloga. Profesora Adjunta, Facultad de Odontología, Universidad Nacional de Córdoba.

#### **Inés Adriana Cismondi**

Doctora en Ciencias de la Salud. Magister en Biotecnología de Plantas. Bioquímica. Lic. en Química Industrial. Profesora Asistente, Facultad de Odontología, Universidad Nacional de Córdoba.

#### **Romina Kohan**

Doctora en Ciencias de la Salud. Lic. en Genética. Profesora Asistente, Facultad de Odontología, Universidad Nacional de Córdoba.

#### **María Eugenia Scherma**

Odontóloga. Profesora Asistente, Facultad de Odontología, Universidad Nacional de Córdoba.

#### **Horacio González**

Odontólogo. Profesor Asistente, Facultad de Odontología, Universidad Nacional de Córdoba.

#### **Cecilia Gosso**

Odontóloga. Profesora Asistente, Facultad de Odontología, Universidad Nacional de Córdoba.

#### **Ignacio González Segura**

Odontólogo. Profesor Asistente, Facultad de Odontología, Universidad Nacional de Córdoba.

#### **Alex Nieto**

Odontólogo. Profesor Asistente, Facultad de Odontología, Universidad Nacional de Córdoba.

Los dibujos de la primera página y de los capítulos 5 y 8 son obra de la estudiante en Diseño  
**Camila Marion**

***“NUNCA CONSIDERES EL ESTUDIO COMO UNA OBLIGACIÓN, SINO COMO UNA OPORTUNIDAD PARA PENETRAR EN EL BELLO Y MARAVILLOSO MUNDO DEL SABER”***

***ALBERT EINSTEIN***

# ÍNDICE

## PRÓLOGO 7

## PARTE 1. INTRODUCCIÓN A LA BIOLOGÍA 9

### Capítulo 1. La vida: sus características y evolución 11

Ecosistema bucal 12

Evolución 13

Resistencia bacterianas a antibióticos 13

Caries dental 15

Determinantes de salud 16

### Capítulo 2. La célula: unidad de vida 20

Células del organismo humano 21

Biofilm dental 25

Fluorosis dental 26

## PARTE 2. PROCESOS BÁSICOS CELULARES 29

### Capítulo 3. Membrana y transporte 31

Hipersensibilidad dental 32

Movimiento del agua en la célula 35

Acción bactericida de los desinfectantes 36

Pénfigo 37

### Capítulo 4. Reacciones energética en las células 39

Nutrición y caries 40

Xilitol 41

Dinitrofenol 42

### Capítulo 5. El material genético y su expresión 44

Fibrosis quística 45

Oligodoncia 45

Procesamiento del ARN mensajero 45

Proyecto genoma humano 47

### Capítulo 6. Compartimentos intracelulares y matriz extracelular 50

Matriz extracelular del biofilm oral 51

Secreción del tejido adamantino 52

Osteogénesis imperfecta 53

## PARTE 3. DESARROLLO Y HERENCIA 55

### Capítulo 7. Ciclo de vida de la célula 56

Procesos celulares en implantes dentales y periimplantitis 57

Síndrome de Down 59

### Capítulo 8. Procesos del desarrollo 61

Desarrollo dental 62

Fisura oro-facial 66

Talidomina 68

Síndrome del alcoholismo fetal 68

Características generales de las células de los tejidos básicos del cuerpo humano 69

### Capítulo 9. Genotipo y fenotipo 83

Agenesias dentarias 84

Daltonismo 85

Grupos sanguíneos 86

Enfermedades mitocondriales 89

Cromosopatías 89

Trisomía del par cromosómico 21	90
Síndrome de Turner	91

**PARTE 4. LA CÉLULA Y SU ENTORNO 94**

**Capítulo 10. Estructuras y procesos básicos de comunicación celular en organismos pluri y unicelulares 95**

Señalización en las enfermedades gingivoperiodontales	96
Señalización en la enfermedad periodontal	98
Señalización en la respuesta inmune en el periodonto	101
Comunicación celular en bacterias	103
Señalización en el Cáncer	104

**PARTE 5. METODOLOGIAS DE LA BIOLOGIA CELULAR Y MOLECULAR PARA EL DIAGNOSTICO Y PREVENCIÓN EN SALUD 111**

**Capítulo 11. Métodos para estudio en Biología Bucal 112**

Microscopía	115
Preparación de muestras biológicas	117
Estudio de proteínas y ácidos nucleicos	123
Saliva y salud oral	127
Antidepresivos y salud oral	128

**GLOSARIO 131**



## **PRÓLOGO**

Se reconoce que los avances en la comprensión del proceso salud-enfermedad puede ser explicado desde la Biología Celular y Molecular permitiendo mejorar la precisión de los diagnósticos y la adecuación de las terapias de las diferentes patologías. Se parte desde un concepto básico de que “*todos los organismos vivos están compuestos por células*”; constituyendo las células aisladas la forma de vida más simple, en tanto organismos como el hombre son el resultado de comunidades de células que se generan por el crecimiento y proliferación de una única célula. Dado que las células son las unidades fundamentales de la vida, la *Biología Celular* es el ámbito al que debemos recurrir para encontrar la respuestas a preguntas tales como: ¿qué es la vida?, ¿cómo funcionan los organismos vivos?, ¿cómo se desarrollan los seres vivos a partir de un solo oocito fecundado?, ¿cómo es que cada uno de nosotros, seres humanos, es diferente de otras personas de la Tierra?, ¿cuáles son las causas por las que enfermamos, envejecemos y morimos?

Por lo cual la Biología Celular resulta un eje central en las Ciencias de la Salud; entendiendo que la Salud se caracteriza por ser multidimensional porque abarca el bienestar físico, psíquico, mental, social y ambiental, y depende de la persona, lugar, tiempo, nivel socioeconómico, cultural, religión, forma y experiencia de vida. Factores como la biología humana, la carga genética, el envejecimiento, el medioambiente, la contaminación física, química, biológica, los factores sociales y culturales, estilos de vida y conductas hacia la salud, adicciones, sedentarismo, nutrición, violencia, sistemas de atención sanitaria, equidad son considerados determinantes para el logro de la salud.

En la formación de un odontólogo generalista, la Biología Celular comprende la adquisición de los conocimientos necesarios para el abordaje de la problemática de la salud- enfermedad-atención en todos sus aspectos preventivos, terapéuticos y epidemiológicos. El hombre es un ser pluricelular e inmerso en un medio bio-psico-social, relacionado a organismos microscópicos, como priones y microbiota (virus, bacterias, levaduras), y macroscópicos, como insectos, plantas, entre otros. Por lo cual, el desarrollo de los contenidos básicos de Biología Celular debe estar orientado a la comprensión de los procesos que generan los fenotipos que se observan en la clínica odontológica.

En general, con excepción del trauma, las enfermedades y/o desórdenes patológicos orales pueden asociarse a fallas genéticas, ya sea a nivel mutacional o epigenético, por lo cual el estudio de los niveles moleculares y celulares permite comprender las intrincadas relaciones que influyen en el proceso de salud-enfermedad en el hombre. Por otra parte los relevantes avances a nivel de la genómica humana y microbiología en la educación médica y odontológica deben orientarse a establecer el desarrollo de las competencias del odontólogo en la clínica incluyendo conceptos de genética, farmacogenética y epidemiología molecular, valorando factores de riesgo para la reducción de las enfermedades bucales y sistémicas con expresiones en cavidad bucal.

*Los autores*



## **Parte 1.**

# **INTRODUCCIÓN A LA BIOLOGÍA**

# 1

## La vida: sus características y evolución

---

El origen de la tierra se remonta a 4600 millones de años aproximadamente. Las condiciones del planeta en ese momento eran muy diferentes a las actuales, abundaban las tormentas y descargas eléctricas, el oxígeno no existía y durante mucho tiempo el planeta fue una masa líquida que se fue enfriando lentamente. Mientras esto ocurría en los mares primitivos se propiciaba el medio adecuado para el desarrollo de la vida. La vida surgió hace 3800 millones de años cuando los sistemas inter-actantes de moléculas quedaron encerrados en membranas para formar células.

El desarrollo de la Biología moderna dependió del reconocimiento del inmenso período disponible para el surgimiento de la vida y la evolución de su riqueza actual.

La Biología es la ciencia que se encarga del estudio de la vida, a la que solo es posible acceder estudiando a los seres vivos. Se ha estimado que en la biosfera conviven más de 10 millones de especies. Para aproximarnos al mundo vivo y estudiarlo debemos recurrir a distintos enfoques y modelos. Pero fundamentalmente para abordar el estudio del mundo biológico debemos tener en cuenta que todo ser vivo es producto de una larga historia de más de 3800 millones de años; el enfoque evolutivo constituye el marco fundamental de interpretación de las características de los seres vivos. Según *Theodosius Dobzhansky* “nada tiene sentido si no es a luz de la evolución”. Así la teoría de la evolución constituye el marco integrador y organizador de la biología contemporánea.

Además de compartir una historia evolutiva que se refleja en cada una de sus características y permite diferenciarlos de aquello que no está vivo, los seres vivos son sistemas altamente organizados y complejos; si bien todos obedecen a las leyes de la física y de la química y están constituidos por los mismos componentes químicos que los objetos inanimados, son sistemas integrados con propiedades que exceden la suma de moléculas y átomos individuales. Otra característica fundamental de los seres vivos es el intercambio de sustancias y energía con el medio externo. Los organismos vivos son expertos en la conversión energética. El conjunto de reacciones químicas y de transformaciones de energía incluida la síntesis y la degradación de moléculas constituyen el metabolismo. Una capacidad crucial para la vida de los organismos es que son capaces de mantener estable su medio interno, dentro de ciertos límites, a pesar de que intercambian materiales continuamente con el medio externo, esto es posible por el fenómeno de la homeostasis.

La capacidad de autorregulación, de auto-conservación y de reaccionar frente a estímulos se sustenta en la presencia del material genético, que orienta el desarrollo y el funcionamiento del individuo.

Por otra parte los seres vivos se perpetúan por su capacidad de reproducirse, transmitir su información a su descendencia y así generar nuevos seres vivos con sus mismas características. Sin esta capacidad no podrían subsistir las especies en el tiempo.

A pesar de compartir características comunes, existe una gran diversidad de seres vivos. Compartimos este planeta con más de 20 millones de especies. A pesar de la diversidad

abrumadora de organismos existentes al estudiarlos surgen patrones de similitudes y diferencias sino las relaciones históricas entre los distintos grupos.

## ¿CÓMO SE APLICAN ESTOS CONOCIMIENTOS EN LA ODONTOLOGÍA?

*El hombre es un ser pluricelular e inmerso en un medio bio-psico-social, relacionado a organismos microscópicos, como priones y microbiota (virus, bacterias, levaduras), y macroscópicos, como insectos, plantas, entre otros. Por lo cual, la comprensión de los procesos biológicos ecológicos y evolutivos que generan los fenotipos permiten mejorar la calidad de vida de las personas tanto a nivel general como bucal.*

### ECOSISTEMA BUCAL

El término ecosistema hace referencia a diferentes seres vivos que, establecidos en un lugar, interactúan entre ellos y con los factores físicos y químicos que conforman su entorno no vivo. La cavidad bucal del organismo humano puede considerarse como un gran ecosistema. En ella existen microorganismos que se relacionan entre sí y con el huésped (es decir el ser humano en cuya boca se encuentran estos microorganismos), están inmersos en un ambiente específico, con elementos abióticos que les circundan, con el que también están estrechamente relacionados. Los factores que regulan la coexistencia de los diferentes seres vivos en la cavidad bucal, reciben el nombre de determinantes ecológicos. Cuando existe equilibrio entre dichos seres vivos que configuran el ecosistema hacemos referencia al estado de salud bucal y cuando éste se rompe estaríamos ante una boca enferma.

En la cavidad bucal existe una amplia diversidad de tejidos, microorganismos y ambientes; por esto, aunque en conjunto por sí misma constituiría un ecosistema, las diferencias, algunas de ellas importantes, entre las distintas regiones que la configuran, determinan que pueda establecerse una subdivisión en los denominados ecosistemas primarios, que básicamente son los siguientes: Los diferentes tipos de mucosas que recubren los tejidos blandos, las superficies dentales, la película adquirida y la placa o biopelícula (biofilm) dental.

La microbiota oral es compleja. Los microorganismos presentes en estos ecosistemas primarios son característicos para cada uno de ellos. Tengamos en cuenta que en la cavidad bucal en general se encuentran más de 700 especies debido a las condiciones peculiares de nutrientes, pH y humedad. Podemos encontrar:

**a. Bacterias:** Cocos gram positivos (*Streptococcus spp*), Cocos gram negativos (*Neisseria* y *Veillonella*), Bacilos gram positivos (*Actinomyces*, *Lactobacillus*), Bacilos gram negativos (*Prevotella*, *Porphyromonas*, *Fusobacterium*, *Capnocytophaga*). El *Streptococcus mutans* es uno de los principales agentes responsables de la caries del esmalte dental.

**b. Hongos:** como *Candida albicans*. La colonización de la cavidad bucal por parte de *C. albicans*, es un proceso que involucra la adquisición, adherencia y mantenimiento de una población estable de estas levaduras. No obstante, la capacidad de infección por *Candida* disminuye porque existe un equilibrio biológico con la flora comensal bacteriana. Sin embargo, cuando el sistema de defensa del individuo se daña, tal y como ocurre en sujetos

inmunosuprimidos o médicamente comprometidos, la infección por *C. albicans*, así como por otras especies de *Candida* puede derivar en el establecimiento de una Candidiasis.

**c. Protozoos:** como *Trichomonas tenax* y *Entamoeba gingivalis*. *Trichomonas tenax* es un protozoo que presenta una forma elipsoidal u ovoide, posee cuatro flagelos anteriores y una membrana ondulante. Este microorganismo vive en el cálculo dental y forma parte integrante de la microbiota que conforma la placa dental subgingival. La *Entamoeba gingivalis* es microorganismo unicelular eucariota, que se mueve por pseudópodos y se encuentra en bocas con muy mala higiene dental asociadas a problemas periodontales.

**d. Virus:** En la cavidad oral podemos encontrar diferentes tipos de virus.

El Virus del Herpes simple: las infecciones por este microorganismo son muy comunes y ampliamente distribuidas y no existen todavía métodos efectivos de prevención ni mecanismos para evitar sus recurrencias. Este virus es el agente etiológico de las infecciones más frecuentes en la especie humana a excepción de las infecciones víricas respiratorias.

El Virus Papiloma Humano (VPH ó HPV según sus siglas en inglés) que pertenece a un grupo de virus ADN; inicialmente se habían identificado más de 65 tipos de VPH. La presencia simultánea de infección por VPH en mucosa bucal y genital ha sido probada por diferentes investigadores. Existen estudios que demostraron que este agente infeccioso puede jugar un papel importante en la etiología del cáncer bucal. Aproximadamente del 20 al 70% de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello tienen VPH tipo 16 o 18, los cuales son considerados indicadores de alto riesgo.

## **EVOLUCIÓN**

La evolución biológica se debe pensar en término de poblaciones. La misma se basa en la variabilidad genética dentro de las poblaciones y en la selección natural.

La selección natural, según Darwin, es un proceso que consiste en dos pasos: primero en la población aparecen variaciones producidas al azar, en segundo lugar los organismos con variaciones favorables tienen más probabilidades de sobrevivir transmitiendo en algunos casos sus características a su prole.

En las poblaciones naturales algunos genes incrementan su frecuencia de una generación a la siguiente. Si un individuo tiene una combinación de genes favorables es más probable que sus genes estén presentes en proporción incrementada en la generación siguiente. De manera inversa si la combinación de genes no es favorable es menos probable que el individuo sobreviva y se reproduzca.

## **RESISTENCIA BACTERIANA A LOS ANTIBIÓTICOS**

Los antibióticos (AB) son compuestos relativamente sencillos, producidos por bacterias u hongos que atacan específicamente a las bacterias. Interfieren en algún paso del metabolismo de las mismas donde encuentran un blanco adecuado. Desde el descubrimiento de la penicilina, se han descubierto una docena de nuevos tipos de AB y optimizado o sintetizado cerca de una centena. Sin embargo, su eficacia se ha visto alterada por su uso excesivo o incorrecto, que conduce a la aparición y diseminación de bacterias

resistentes (ABR). Estas ABR actúan impidiendo el ingreso, modificando o inactivando la droga o modificando al blanco de la misma. La gran capacidad de las bacterias de mutar y transferir genes, y la presencia de genes de resistencia esencialmente en plásmidos y transposones, contribuyen a su diseminación tanto entre bacterias emparentadas y/o patógenas como hacia bacterias no patógenas que son los reservorios de ABR. La sensación de haber perdido la batalla o de que las ganancias a futuro no son tan importantes, han disminuido el interés de los laboratorios farmacéuticos por buscar nuevos compuestos. Sin embargo desde la investigación básica aparecen nuevas alternativas ya sea utilizando los genes como material de análisis de nuevos blancos, las defensas naturales del organismo huésped u otros agentes olvidados como las bacterias predadoras y los fagos, ambos capaces de destruir bacterias.

Los factores de resistencia llamados plásmidos R pueden acarrear genes que codifican proteínas que destruyen o modifican antibióticos. En una entrevista realizada al profesor John Conly de la Universidad de Calgary Canadá, él se refiere a un grupo de superbacterias que contienen una enzima (NDM1) que confiere resistencia al grupo más potente de antibióticos conocidos: los carbapenems . Este nuevo patrón de resistencia ha sido observado en muchos grupos de bacterias y al menos 1 de cada 10 de estos grupos es pan-resistente lo que indica que no existe antibiótico con que tratarlos. Este tipo particular de resistencia parece estar dirigido por un grupo de genes que se pueden mover fácilmente entre una bacteria y otra. NDM1 ha sido encontrado en la bacteria más común entre la población humana *Escherichia coli*, que es causante de infecciones a nivel de vejiga y riñón.

#### *El uso y abuso de antibióticos*

- El abuso de antimicrobianos en los hospitales como medida de profilaxis en las operaciones quirúrgicas está incrementando la resistencia antimicrobiana sin realmente beneficiar en muchos casos al paciente.
- Existe una tendencia a utilizar antibióticos de amplio espectro para combatir infecciones menos graves, lo que puede disminuir *a posteriori* la posibilidad de su uso en infecciones más virulentas y también reacciones tóxicas.
- Muchos antibióticos se recetan sin identificar al microorganismo o realizar antibiogramas, incluso cuando dichos ensayos están claramente aconsejados.
- Muchas personas se auto medican antibióticos. No es aconsejable dispensar antibióticos sin receta médica.
- Los tratamientos incompletos, donde el paciente abandona al AB. Los efectos de esta práctica implican que se seleccionen ahora patógenos resistentes. Y solo hay que esperar que se multipliquen suficientemente para provocar los trastornos iniciales y de vuelta la infección
- Los animales de uso en nuestra alimentación han sido sospechados de constituir una fuente importante de bacterias resistentes. Se les administran AB tanto para el engorde (pollos, vacunos etc.) como para evitar que contraigan infecciones, con lo cual estos animales-alimento se convierten en portadores de bacterias resistentes a AB. Es así como se han podido detectar patrones plasmídicos con ABR en cepas aisladas de estos animales, cuyo perfil es muy semejante al que se encuentra en los humanos que los comieron. Esto indujo a que se analice la posibilidad de reglamentar su uso.

## LA CARIES DENTAL

La caries es la enfermedad de mayor prevalencia en el género humano. Es decir, es la enfermedad que padecen mayor número de personas. Afecta a todos los seres humanos, independientemente de su edad, sexo o raza. Tiene una mayor incidencia en personas de nivel sociocultural más bajo. También es algo más frecuente en las mujeres que en los hombres. Es una enorme fuente de sufrimiento y de coste socioeconómico.

Era una enfermedad poco frecuente en la antigüedad. En la Europa de la época romana su incidencia era, tan solo, del 10-20% de la población. En el siglo XVIII llega ya al 40-50%. Desde mediados del siglo XVIII hasta la actualidad, su aumento ha sido espectacular, hasta alcanzar el 100%. Esto fue debido a la llegada desde el Caribe del azúcar de caña, que introduce mucha sacarosa en la dieta, así como a los cambios en el tipo de vida. Hoy en día en los países más desarrollados y después de muchos años de prevención, ha sido posible disminuir los índices de prevalencia de la caries. Sobre todo en los países nórdicos, donde los escolares de ocho años han bajado hasta el 68% dichos índices.

Durante mucho tiempo se pensó que la caries dental era una enfermedad simple, atribuyéndole al *Streptococcus mutans* ser el único agente etiológico; es por ello que las investigaciones estaban dirigidas fundamentalmente a este microorganismo.

Sin embargo la caries es una enfermedad extremadamente compleja, infecciosa y transmisible, producida por microorganismos que acidifican el medio bucal, produciendo la destrucción de los tejidos duros dentales, esmalte y dentina, hasta alcanzar los vasos y nervios de la pulpa. Es de origen multifactorial.

### Factores etiológicos

La caries dental es principalmente el producto de la interacción de los llamados factores primarios que son el huésped, los microorganismos, la dieta o alimentación y el tiempo.

*El huésped:* las condiciones específicas de cada individuo explican el hecho de que unos padezcan más caries que otros, teniendo iguales hábitos higiénicos y alimenticios.

Algunas personas tienen mayor predisposición a padecer caries por factores hereditarios, endocrinos o inmunológicos, cuando sus defensas están más mermadas. Influyen de forma importante la mayor o menor mineralización del esmalte, las alteraciones en la saliva (si hay poca o es muy espesa las caries son más frecuentes), la descolocación de los dientes (pues al ser más difíciles de limpiar se acumula mayor cantidad de placa y existe mayor riesgo de padecer caries).

*Los microorganismos* (que forman la biopelícula bacteriana o biofilm dental): La biopelícula bacteriana es una fina película de consistencia blanda y coloración blanquecina que se desarrolla sobre las superficies dentales en zonas de difícil limpieza (surcos, fosas o caras interdentes) y que está formada, entre otros elementos, por una gran cantidad de microorganismos. La causa directa de la caries es la placa cariogénica que resulta cuando las poblaciones normales de bacterias acidogénicas y acidúricas previamente en balance con el ambiente bucal y otras especies de la placa, aumentan después de la exposición a altas concentraciones de azúcar. El metabolismo de los carbohidratos por esta microbiota de cómo resultado la formación de ácidos y la consiguiente acidificación de la placa (pH menor a 5) ocurriendo así una desmineralización inducida por ácidos sobre el esmalte y la dentina.

La dieta: Los alimentos que más influyen en la etiología de la caries son los Hidratos de Carbono (H de C) o azúcares que tomamos en las comidas, de los cuales el más cariogénico es la sacarosa. Esto es debido a que los hidratos de carbono monosacáridos y disacáridos tienen un menor peso molecular, son más fácilmente solubles y se difunden mejor, por lo que son perfectamente asimilados por las bacterias del biofilm dental. Cuando ingerimos hidratos de carbono conseguiremos el “alimento” adecuado para que crezcan los microorganismos produciendo una acidez en el medio capaz de desmineralizar el esmalte y dañarlo, ocasionando una cavitación progresiva en los tejidos dentales. Si esta desmineralización la detectamos a tiempo podremos hacer reversible el proceso con un tratamiento a base de Flúor, que conseguirá remineralizar el esmalte y, por tanto, reforzarlo.

El tiempo: La caries, además de que se den todos los factores anteriores, necesita tiempo para desarrollarse. Es decir, si tenemos los anteriores factores pero realizamos una eficaz limpieza del biofilm bacteriano, no daremos tiempo a que se desarrolle dicha caries.

La caries dental depende también de los llamados factores moduladores (factores determinantes de salud) entre los que se encuentran: edad, salud general, fluoruros, grado de instrucción, nivel socioeconómico, experiencia pasada de caries, grupo epidemiológico y variables de comportamiento.

## **DETERMINANTES DE LA SALUD**

La Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1946 define a la salud como el bienestar físico, psíquico y social; esta organización en 1977 redefine salud como el estado que permite a todas las personas llevar una vida social y económicamente productiva, en un constante ajuste del hombre con su ambiente.

Sobre la salud actúan diversos determinantes o factores, que es necesario tener en cuenta a la hora de delimitar el concepto de salud, y que hacen referencia a aspectos tan variados como los biológicos, hereditarios, personales, familiares, sociales, ambientales, alimenticios, económicos, laborales, culturales, de valores, educativos, sanitarios y religiosos. Definimos *determinantes de salud* como los factores que influyen en la salud individual, que interactuando en diferentes niveles de organización determinan el estado de salud de la población. La casi totalidad de estos factores pueden modificarse, incluidos algunos factores de tipo biológico, dados los avances en el campo genético, científico, tecnológico y médico (Figura 1.1).

Los factores biológicos y hereditarios se refieren a la herencia genética recibida de nuestros padres y a la constitución personal. Los avances científicos pueden eliminar o mitigar enfermedades provenientes de la herencia genética. Los personales hacen referencia al estilo de vida que cada cual configura teniendo en cuenta las condiciones de vida y el contexto económico, social, laboral, cultural, familiar. Los factores familiares acerca del número de componentes, clima, los ingresos económicos, la educación, los valores, el lugar de residencia. El sexo y la edad también constituyen factores determinantes.

Los sociales como la clase social a la que pertenece, los estilos de vida de la sociedad provenientes de unos determinados valores, que a su vez, se plasman en normas y conductas. Los ambientales como el cuidado y respeto o no de la naturaleza, del medio

ambiente tanto próximo como lejano referente a la limpieza, polución, contaminación, los incendios, la tala de los bosques. Los alimenticios, manifestados en las costumbres y hábitos de alimentación tanto personal, familiar como social, la cultura gastronómica, la moda de adelgazamiento, la anorexia, el hambre, la pobreza, los medios de comunicación social, la publicidad.

Los económicos reflejados en la capacidad adquisitiva de bienes materiales e inmuebles que satisfagan las necesidades tanto primarias de la persona (alimentación, vestido, vivienda, educación) como las secundarias (no básicas).

Los laborales, ya que el trabajo constituye la primera fuente de ingresos, sin los cuales es imposible, en la sociedad actual, desarrollarse como persona. El sistema sanitario es otro de los factores que determinan la salud ya que puede prevenir la enfermedad y curarla, promover la salud, proporcionar la asistencia sanitaria adecuada a enfermedades, accidentes, catástrofes, posibilitar el acceso gratuito o pagado a los servicios sanitarios, los medicamentos, las infraestructuras. El sistema legislativo de un país también puede condicionar la salud, por ejemplo, la legislación en materia de drogas, higiene, salud ambiental, laboral.

Los culturales. El nivel cultural de la persona o de un pueblo favorece, en principio, la capacidad de adquirir hábitos saludables, distinguir lo saludable de lo nocivo, educarse para consumir desde la moderación y criterio razonable, solidarizarse con los necesitados. Los valores sirven para orientar la vida de la persona y adquieren importancia al convertirse en normas y estilos de vidas saludables o nocivas, en la aceptación de la enfermedad y del dolor; y en considerar a la salud como parte del código de valores de la persona.

Los educativos. La educación para fomentar la salud es uno de los temas transversales integrados al sistema educativo que ha de asumir la comunidad escolar: profesorado, alumnado, padres y madres con el objetivo de conseguir la formación integral del alumno.

Los religiosos. La religión también ocupa un lugar en los factores que influyen en la salud. La religión fomenta o prohíbe el consumo de productos de carne, bebidas alcohólicas, promueve el ayuno, la abstinencia, la moderación, el dominio del cuerpo. En nombre de la religión se permiten o prohíben determinadas prácticas sexuales, la utilización o no de los anticonceptivos, el disponer de la vida o arriesgarla de modo innecesario.

En los últimos tiempos se han expandido nuestros conocimientos acerca de la interacción entre las características del ambiente donde se desarrolla el niño en el comienzo de la vida y los procesos del desarrollo biológico del mismo.

En el año 2000 el *Institute of Medicine* (IOM) y el *National Research Council* (NRC) fueron los encargados de revisar las últimas tres décadas de investigación del desarrollo infantil incluyendo las ciencias neurobiológicas, la genética, las ciencias sociales y las ciencias del comportamiento. Los autores de esta investigación concluyeron que la salud de los niños y otros aspectos psicosociales están inexorablemente ligados con su entorno físico y ambiental temprano. Los niveles de influencia se relacionan con las familias o cuidadores, los compañeros de colegio, la comunidad y la sociedad toda. Los factores de influencia incluyen la genética, las características innatas como el temperamento y comportamiento, que interactúan con el ambiente y la cultura determinando como el niño se adapta a su entorno. (Figura 1. 2).



**Figura 1.1.** Esquema modificado sobre determinantes sociales de la salud (Modificado a partir del elaborado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el año 2005, <http://misaludtusaludnuestrasalud.blogspot.com.ar>).



**Figura 1.2.** Esquema que representa la relación entre los determinantes de salud y la salud oral de los niños. (Modificado de Mouradian WE, Huebner CE, Ramos-Gomez F, Slavkin HC. Beyond Access: The Role of Family and Community in Children's Oral Health. J Dent Ed 71(5): 619-631 May 2007).

## CONCEPTOS ESENCIALES

- ☞ Fenómenos que ocurrieron desde el origen del universo hasta la aparición de los primeros seres vivientes
- ☞ Principales teorías y experiencias que se refieren al origen de la vida. Características de los primeros seres vivos
- ☞ Teoría endosimbiótica.
- ☞ Evolución. Teorías
- ☞ Características de los seres vivos
- ☞ Dominios (jerarquías taxonómicas) en los que se agrupan los organismos vivos.
- ☞ ¿Cómo se relaciona la ecología con la salud?

## **BIBLIOGRAFÍA**

- Alberts B y colaboradores. Introducción a la Biología Celular. Editorial Médica Panamericana. 2ª edición. Buenos Aires, 2006.
- Avila Carreras, N M., Farias S, Bianco G, Bovi Mitre M. Determinación de fluoruro en aguas de Rinconadillas (provincia de Jujuy). Acta Toxicol. Argent. 2008. 16 (1): 14-20.
- Curtis H. Biología. Editorial Médica Panamericana. 7ª edición. Buenos Aires, 2008.
- Negroni M. Microbiología Estomatológica. Fundamentos y guía práctica. Editorial Médica Panamericana. 2ª edición. Buenos Aires, 2009.
- Sadava D y colaboradores. Vida. La ciencia de la Biología. Editorial Médica Panamericana. 8ª edición. Buenos Aires, 2009.
- Serrano-Granger Jorge, Herrera David. La placa dental como biofilm: ¿Cómo eliminarla? RCOE, Madrid. 2005; 10(4): 431-43.
- Yamazaki H, Litman A, Margolis HC. Effect of fluoride on artificial caries lesion progression and repair in human enamel: regulation of mineral deposition and dissolution under in vivo -like conditions. Arch. Oral Biol.2007; 52(2):110-120.

# 2

## La célula: unidad de la vida

---

La teoría celular, propuesta en 1839 por *Mathias Jakob Schleiden* y *Theodor Schwann*, postula que todos los organismos están compuestos por células, y que todas las células derivan de otras precedentes. De este modo, todas las funciones vitales emanan de la maquinaria celular y de la interacción entre células adyacentes; además, la tenencia de la información genética, base de la herencia, en su ADN, permite la transmisión de características de generación en generación.

La Biología Celular es la rama de la Biología que estudia las células. Estudiar la Biología Celular es de alguna manera estudiar la vida misma. Desde esta fascinante disciplina se pudo explicar la maquinaria fundamental de la vida y realizar un cuadro unificado de la maravillosa diversidad de la misma.

Las células son los bloques de armado de la vida, siendo por lo tanto las unidades fundamentales de todos los seres vivos. Algunos organismos microscópicos, como bacterias y protozoos, son células únicas, mientras que los animales y plantas están formados por muchos millones de células organizadas en tejidos y órganos.

Las células no son todas iguales, más aún, pueden ser extremadamente diferentes. Algunas de las células bacterianas más pequeñas tienen forma cilíndrica de menos de un micrómetro (1  $\mu\text{m}$  = micrómetro; es igual a una millonésima parte de metro) de longitud. En el extremo opuesto se encuentran las células nerviosas, de forma compleja, con numerosas prolongaciones delgadas que pueden alcanzar varios metros de longitud (las del cuello de la jirafa constituyen un ejemplo espectacular). Pero a pesar de las diferencias se las puede agrupar en dos tipos celulares básicos: las células procariotas y las eucariotas.

La mayoría de las células son pequeñas, por lo tanto se necesitan instrumentos especiales para visualizarlas, llamados microscopios. Las células están compuestas fundamentalmente por moléculas de agua y por pequeñas y grandes moléculas. Estas últimas se denominan biomoléculas, polímeros que están constituidos por la unión de muchos monómeros, y comprenden los carbohidratos, los lípidos, las proteínas y los ácidos nucleicos. Además de ser componentes estructurales, estas moléculas son utilizadas por las células para transformar la materia y la energía, interactuar con el ambiente y para reproducirse.

Aunque los virus y los extractos acelulares, como priones y viriones, realizan muchas de las funciones propias de la célula viva, carecen de vida independiente, capacidad de crecimiento y reproducción propios de las células y, por tanto, no se consideran seres vivos.

La Biología Celular estudia las células en función de su estructura molecular y de la forma en que cooperan entre sí para constituir organismos muy complejos, como el ser humano. Para poder comprender cómo funciona el cuerpo humano sano, cómo se desarrolla y envejece y qué falla en caso de enfermedad, es imprescindible conocer las células que lo constituyen.

## ¿CÓMO SE APLICAN ESTOS CONOCIMIENTOS EN LA ODONTOLOGÍA?

*En la cavidad bucal encontramos diferentes tipos de células eucariotas como ameloblastos, odontoblastos y células de las glándulas salivales, entre otras, que se interrelacionan entre sí y con células procariotas (que forman parte de los microorganismos como las bacterias) y variados factores ambientales (por ejemplo saliva) conformando un complejo ecosistema bucal, el cual participa en generar distintas situaciones clínicas como es la enfermedad de caries y la fluorosis dental.*

## CÉLULAS DEL ORGANISMO HUMANO

En el organismo humano existen alrededor de 200 tipos celulares diferentes. Estos tipos celulares están especializados y su morfología está relacionada con la función que cada célula cumple como parte del tejido al que pertenece. A continuación describiremos algunas de ellas.

**Enterocitos.** Las células de absorción del intestino delgado, llamadas enterocitos, se observan al microscopio óptico (MO) como cilíndricas altas, con núcleo de localización basal. El citoplasma es débilmente basófilo y contiene mitocondrias; la superficie libre de las células presenta un borde nítido en forma de cepillo llamado chapa estriada. Con microscopio electrónico de transmisión (MET) se distingue que el borde en cepillo está compuesto por microvellosidades paralelas muy próximas entre sí recubiertas por el glicocálix, que es una cubierta celular unida a la membrana plasmática y formada principalmente por glúcidos unidos a proteínas (glicoproteínas o proteoglicanos) y lípidos (glicolípidos). Las microvellosidades son prolongaciones cortas e irregulares de la membrana celular, cuya función es aumentar la superficie de absorción del intestino, que es el órgano absorbente por excelencia ya que en él se realiza la absorción de nutrientes que ingresan al organismo.

**Fibroblastos.** Al MO, en cortes teñidos con H/E (hematoxilina / eosina), se observan como células con finas y largas prolongaciones citoplasmáticas extendidas a lo largo de las fibras del tejido conectivo, con núcleo ovoide que contiene uno o dos nucleolos. El citoplasma contiene abundante retículo endoplasmático rugoso (al MO son células muy basófilas) y un complejo de Golgi desarrollado. Estos orgánulos están en relación con la síntesis de materiales extracelulares. Cuando se produce material de matriz extracelular durante el crecimiento activo o en la reparación de heridas, el citoplasma del fibroblasto es más extenso y puede exhibir mayor basofilia debido al aumento de la cantidad de retículo endoplasmático rugoso (RER).

**Osteoclastos.** Estas células son uno de los tipos celulares presentes en el tejido óseo; se encuentran frecuentemente en depresiones de la superficie del hueso (llamadas lagunas de Howship). Estas células suelen contener muchos núcleos (de 15 a 20) y múltiples aparatos de Golgi (AG). Se hallan adosadas a la superficie de reabsorción del hueso y son las causantes de la destrucción del mismo en la remodelación ósea. Al MO se puede observar

un borde plegado, con proyecciones citoplasmáticas hacia la superficie en contacto con el hueso, entre ellas se ubican las mitocondrias. Al MET se observan como orgánulos más desarrollados, las mitocondrias, varios complejos de Golgi y lisosomas.

**Eritrocitos.** Al MO se observan anucleados, uniformemente acidófilos y carentes de estructuras internas; el citoplasma celular está ocupado fundamentalmente por hemoglobina. Los glóbulos rojos miden aproximadamente 7  $\mu\text{m}$  de diámetro. El MET confirma la ausencia de organelas. En cuanto a su forma son discos bicóncavos, rodeados de una membrana celular flexible y elástica que les permite cambiar de forma para atravesar pequeños capilares. No se ha observado citoesqueleto en estas células pero parece ser que las proteínas tienen que ver en la forma celular, ya que en casos de hemoglobina anormal (como en la enfermedad anemia falciforme) también se observa modificación de la forma de estas células.

Su función es llevar  $\text{O}_2$  de los pulmones a los tejidos y  $\text{CO}_2$  en dirección contraria. La proteína encargada de este transporte es la hemoglobina.

**Linfocitos.** Estas células presentan un solo núcleo simple, redondo y no lobulado, miden alrededor de 7  $\mu\text{m}$  de diámetro siendo las células más pequeñas que migran desde el torrente sanguíneo. Es normal que en el tejido conjuntivo de todo el organismo haya una pequeña cantidad de linfocitos. Estas células forman parte del sistema inmunológico de defensa y pueden originar las células productoras de anticuerpos o elaborar agentes citotóxicos inespecíficos que destruyen células extrañas. Dijimos que en los tejidos conectivos normales su número es escaso, pero aumentan marcadamente en las zonas de inflamación crónica.

**Fibra muscular estriada:** Las células (también llamadas fibras) del músculo esquelético tienen forma cilíndrica, muy alargada (hasta 30 cm). Cada célula muscular presenta varios núcleos de ubicación periférica, debido a que la porción central de citoplasma (sarcoplasma) se encuentra ocupada por los miofilamentos, filamentos citoplasmáticos que forman parte del citoesqueleto celular. Al MO el citoplasma da la impresión de poseer estriaciones transversales, originadas por la alternación de los miofilamentos gruesos de miosina y finos de actina, siendo ellos los responsables de la intensa coloración rosa con eosina.

Al MET podemos observar en el citoplasma de estas células los miofilamentos gruesos de miosina y finos de actina formando una estructura denominada sarcómero que está directamente involucrada en la contracción muscular. Hay además gran abundancia de mitocondrias (sarcosomas) que se disponen en hileras orientadas longitudinalmente entre las miofibrillas, también en la periferia de la célula.

El retículo endoplásmico liso (retículo sarcoplásmico) está altamente especializado y adquiere una disposición característica durante la contracción muscular. También hay abundancia de mitocondrias.

Otros orgánulos presentes, pero en menor cantidad, son algunas cisternas del RER, ribosomas libres e inclusiones de glucógeno, necesarias como reserva.

**Neuronas.** Son células que constan de un cuerpo y de dos tipos de prolongaciones: el axón que es de longitud variable donde son muy abundantes los neurofilamentos y

microtúbulos, y las dendritas que son más cortas y más abundantes en estas células. El axón finaliza en una estructura ramificada denominada botón terminal en donde se pueden observar cantidades variables de mitocondrias y vesículas.

Al MET observamos en citoplasma perinuclear abundante RER y ribosomas libres, característica relacionada con la síntesis de proteínas. Al MO el contenido ribosómico aparece en forma de pequeñas granulaciones denominadas los corpúsculos de Nissl.

El citoplasma perinuclear también contiene un gran aparato de Golgi alrededor del núcleo, lisosomas, microtúbulos, neurofilamentos (filamentos intermedios), vesículas de transporte e inclusiones. Los corpúsculos de Nissl, los ribosomas libres y a veces el aparato de Golgi, se extienden dentro de las dendritas pero no dentro del axón. El núcleo central es eucromatínico y junto a la presencia de un gran aparato de Golgi y la sustancia de Nissl, informan del alto nivel de actividad metabólica necesario para mantener estas grandes células.

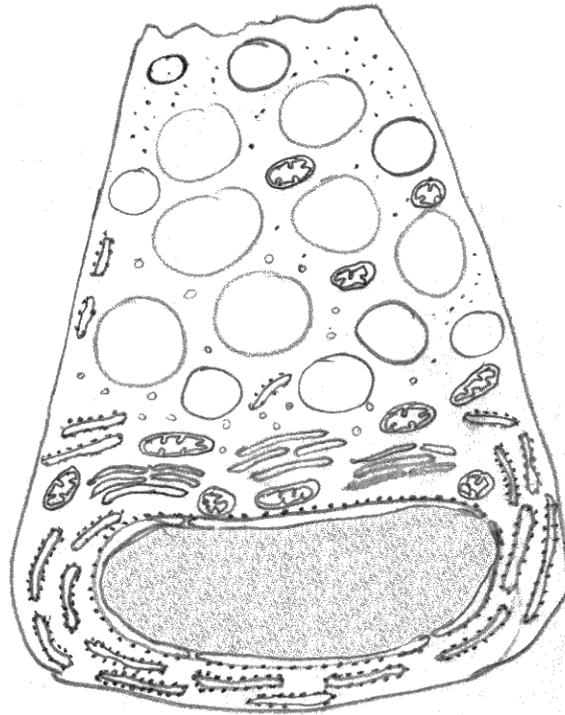
**Ameloblastos.** Son células cilíndricas polarizadas que se caracterizan por secretar la matriz orgánica sobre la cual se depositan los iones fosfato, calcio y fluor entre otros, constituyendo el esmalte. En el polo apical de cada ameloblasto hay una prolongación, llamada proceso de Tomes, que está rodeada por la matriz del esmalte. Un cúmulo de mitocondrias en la base de la célula es la causa de la eosinofilia de esta región en los cortes de parafina teñidos con H/E. Junto a las mitocondrias está el núcleo; en la columna citoplasmática principal están el RER, el aparato de Golgi, las vesículas de secreción y otros componentes celulares. Hay complejos de unión tanto en el extremo celular apical como en el basal. Estos complejos mantienen la integridad y la orientación de los ameloblastos conforme se alejan de la conexión amelodentinaria. Los filamentos de actina fijados a estos complejos de unión participan en el desplazamiento del ameloblasto secretor por el esmalte en desarrollo. El prisma formado por el ameloblasto le sigue detrás. Así, en el esmalte maduro, la dirección de los prismas es un registro de la trayectoria seguida antes por los ameloblastos que ya no se encuentran en el mismo.

**Odontoblastos.** Adoptan la forma de células cilíndricas altas (40  $\mu\text{m}$ ) con núcleos grandes de localización basal, cuando se encuentran en su máxima actividad secretora, presentan un RER muy extenso, que ocupa gran parte del citoplasma, excepto en el cono de origen del proceso odontoblástico. El complejo de Golgi de localización supranuclear está muy desarrollado, y en su cara madura exhibe numerosos gránulos de contenido filamentoso ordenados a manera de cuentas. El citoplasma posee, además, abundantes mitocondrias, cuya función principal es liberar energía para ser utilizada en sus procesos metabólicos. En la prolongación odontoblástica de un odontoblasto joven (activo), se observan vesículas secretoras y escasas organelas. El citoesqueleto constituido por microtúbulos y es el encargado de mantener la forma celular, especialmente a nivel de la prolongación (donde los filamentos se disponen linealmente).

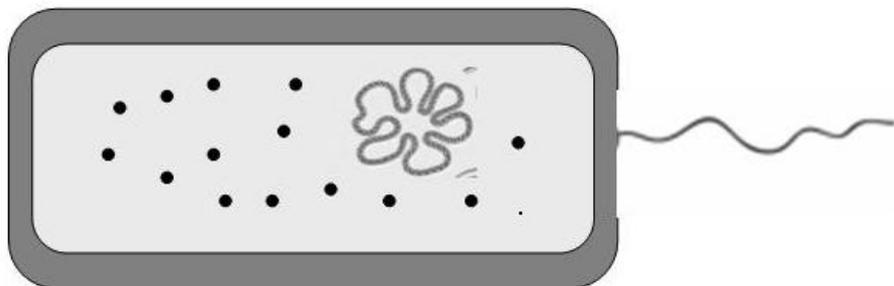
**Células de los acinos serosos de las glándulas salivales,** secretan tanto proteínas como polisacáridos. Estas células se ven al MO como pirámides truncadas, que tienen núcleos únicos redondos y de localización basal. Con la coloración de H/E el citoplasma apical se observa granuloso y netamente rosa contrastando con la porción basal que es más basófila que el resto del citoplasma. Al MET en la zona basal podemos observar un RER y un AG

bien desarrollados; encontramos además numerosas mitocondrias basales y abundantes vesículas (gránulos) de secreción apicales ricos en la enzima digestiva ptialina.

**Células de los acinos mucosos de las glándulas salivales** las células vistas al MO también se parecen a pirámides truncadas. Los núcleos de hallan hacia la base pero se los observa más aplanados. El citoplasma apical se observa más claro y con aspecto espumoso debido a las presencia de abundantes vesículas de secreción que no se tiñen con eosina. Al MET se observa RER menos extenso y el aparato de Golgi considerablemente mayor, lo que refleja la intensa actividad metabólica de la célula en la síntesis de polisacáridos.



**A**



**B**

**Figura 2.1.** Representación gráfica de tipos celulares que constituyen a los seres vivos: A- Célula eucariota animal. B- Célula procariota

## BIOFILM DENTAL

La placa dental es el principal agente etiológico de la caries y de las enfermedades periodontales. En los años 90, gracias al desarrollo y perfeccionamiento del microscopio confocal de láser, se llegó a un mejor conocimiento de la placa dental y de su estructura, y se desarrolló el modelo de la placa dental como biofilm. Un biofilm o biopelícula es la forma de crecimiento más frecuente de las bacterias. Costerton definió el biofilm como: «una comunidad bacteriana inmersa en un medio líquido, caracterizada por bacterias que se hallan unidas a un substrato o superficie y unas a otras; se encuentran embebidas en una matriz extracelular producida por ellas mismas, y muestran un fenotipo alterado». Cuando se observa un biofilm con el microscopio confocal de láser, pueden observarse las distintas comunidades bacterianas (dentro de las cuales pueden presentarse vacíos) organizadas en forma de seta o torre y separadas entre sí por microcanales de agua.

El biofilm está compuesto por bacterias, que representan un 15%- 20% del volumen, y una matriz o glicocálix, que representaría el 75% - 80%. Esta matriz está compuesta por una mezcla de exopolisacáridos, proteínas, sales minerales y material celular. Los exopolisacáridos representan el componente fundamental de la matriz y son producidos por las propias bacterias del biofilm. Las bacterias tienen capacidad para comunicarse entre ellas, ya sea por medio de señales químicas o incluso mediante transferencia de material genético a través de diferentes mecanismos. Dentro de dicha capacidad comunicativa mediante señales químicas es importante el fenómeno de «*Quorum Sensing*», es decir, la regulación de la expresión de ciertos genes a través de la acumulación de compuestos de señalización. Esta acumulación de señales químicas depende de la densidad bacteriana.

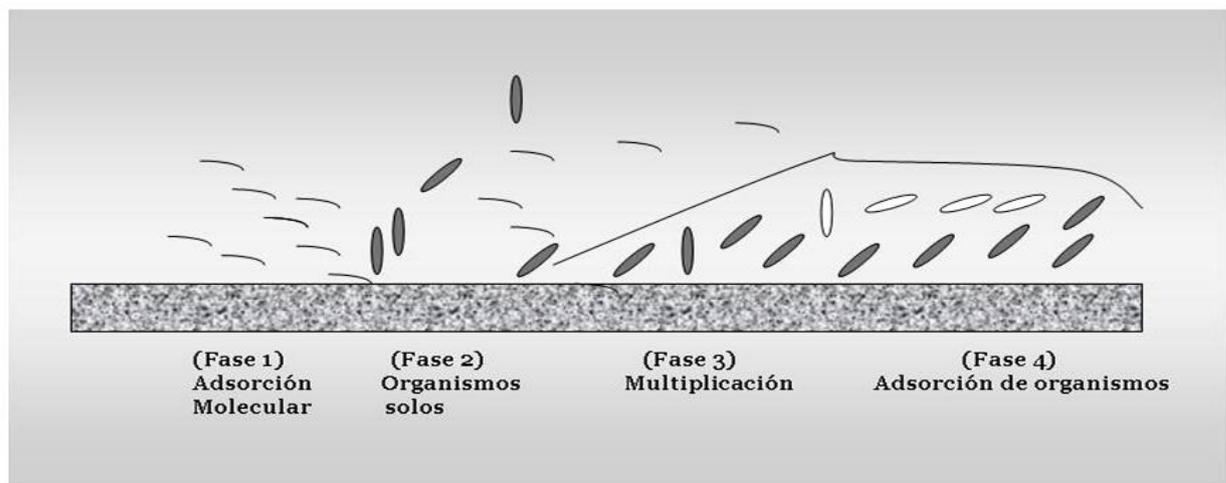
El biofilm dental se forma a partir de una serie ordenada de eventos (Figura 2.3) resultando en una comunidad de bacterias estructural y funcionalmente organizada. Las etapas de formación del biofilm dental son:

1. Formación de la película adquirida (PA)-acelular: comienza a formarse a los pocos minutos de una higiene a fondo de los dientes.
2. Transporte de bacterias hasta la PA y adhesión reversible: Inmediatamente después de formarse la película adquirida llegan a ella las primeras bacterias que provienen en su mayoría de la microbiota salival. Algunas se unen a ella de manera reversible; muchas de estas bacterias desaparecerán, otras persistirán uniéndose entre si o a otras nuevas que van llegando y reforzando sus mecanismos de adhesión a la PA al reconocer de forma específica sus receptores. Esta es una etapa de un estado metabólico bajo.
3. Colonización primaria: se produce la adhesión irreversible entre receptores de la PA y adhesinas de las nuevas bacterias o de las que previamente existían. Una vez establecidas las bacterias comienzan a multiplicarse hasta las 48hs de la formación aproximadamente. En esta etapa predominan los fenómenos de agregación.
4. Colonización secundaria y terciaria: esta etapa involucra la maduración de la biomasa bacteriana. Tras la multiplicación activa de los microorganismos establecidos en la fase anterior, disminuye la velocidad de crecimiento de algunos de ellos y se incorporan otros que son transportados por los mismos mecanismos que utilizaron los primeros microorganismos colonizadores. La placa aumenta de grosor, las zonas más profundas se van haciendo más anaerobias por lo que muchas bacterias fundamentalmente aeróbicas desaparecen. Son predominantes los fenómenos de agregación y coagregación.

5. Placa madura: se constituye una placa relativamente estable y aunque el equilibrio puede verse alterado por algunas variaciones o fluctuaciones internas la composición microbiana suele cambiar poco.

En cualquiera de las etapas mencionadas se producen fenómenos de despegamiento de las bacterias por acción de enzimas proteasas que rompen las uniones de adherencia entre la PA y las bacterias y entre las mismas bacterias. Estos microorganismos despegados de la placa pasan a la saliva desde donde están dispuestos a colonizar nuevamente salvo que sean arrastrados al aparato digestivo.

Actualmente, los odontólogos comprenden que el fenotipo predominante asociado con el biofilm dental necesita un cambio en el paradigma de su tratamiento (forma de tratamiento). Este cambio incorpora la hipótesis de la placa ecológica lo cual determina que la prevención de la enfermedad no debería estar solamente enfocada a la inhibición de los microorganismos sino que debe considerar factores del medio ambiente, que permiten la selección y el enriquecimiento por parte de las bacterias. En el manejo de la placa-biofilm, un primer punto es un cepillado meticuloso y uso del hilo dental.



**Figura 2. 3.** Fases de la formación de la biopelícula o placa dental

## FLUOROSIS DENTAL

El flúor es un elemento con funciones bioquímicas indispensables, ya que interviene en la formación ósea. Se encuentra en forma natural en los suelos y rocas, en forma de apatita, criolita y fluorita.

La principal fuente de flúor es el agua de bebida y teniendo en cuenta que el agua es la base de muchos preparados alimenticios, la exposición de los consumidores se torna mayor. El flúor ingresa en el organismo en forma de iones (fluoruros) tal como está presente en el agua. En el tracto gastrointestinal pasa a través de las barreras fisiológicas a la sangre, la cual se encarga de distribuirlo a todos los órganos para finalmente depositarse en los huesos. Los fluoruros que no son absorbidos por el organismo son eliminados a través de los riñones, también por heces y en menor proporción por sudor.

Es aceptado que el fluoruro interactúa con los tejidos mineralizados y a elevadas concentraciones produce desequilibrios en el proceso de mineralización, aunque los mecanismos moleculares subyacentes de esta patología no se conocen totalmente. El modelo basado en evidencia experimental soporta la hipótesis de que el ión fluoruro en solución inhibe la desmineralización del esmalte dental por aumento de la deposición de fases de hidroxiapatita fluorada (FA) dentro de la superficie del esmalte. Cuando la solución tiene una saturación baja con respecto al esmalte, la desmineralización del esmalte es inducida, resultando en la pérdida de iones minerales desde la superficie del esmalte. En presencia de mayores concentraciones de fluoruro, la solución de desmineralización comienza a supersaturarse con respecto a FA, aumentando la tasa de deposición de FA dentro de la superficie del esmalte. Cuando la tasa de deposición excede la tasa de desmineralización, la pérdida neta del esmalte mineral es prevenida.

Como ya se mencionó, el mayor aporte de fluoruros al organismo procede del agua potable; se ha demostrado que el consumo prolongado de agua con fluoruros disueltos en concentraciones superiores a 1,5 mg/l es la principal causa de trastorno tales como la fluorosis dental. Esta patología debilita las piezas dentarias haciéndolas susceptibles a caries y causando la pérdida dentaria con el correr de los años; se caracteriza por el moteado de los dientes, que luego se hacen acanalados y negruzcos y finalmente se debilitan tanto, que se quiebran. Éstas son las primeras manifestaciones producidas por la presencia de fluoruros en agua.

Se sabe, de acuerdo a los centros de Control de Enfermedades, que la fluoración del agua de bebida de las comunidades, como medida preventiva de caries dentales, es considerada uno de los 10 logros más importantes en salud pública del siglo XX. Sin embargo, conjuntamente con la disminución de la caries dental se ha aumentado la prevalencia de la fluorosis dental, como un efecto de exposición sistémica de flúor a niveles mayores de los recomendados durante la amelogénesis.

## CONCEPTOS ESCENCIALES

- ☞ Principales moléculas que constituyen a los seres vivos, sus características y ubicación en la célula.
- ☞ Teoría Celular.
- ☞ Tipos celulares que constituyen a los seres vivos.
- ☞ Características estructurales de los principales tipos celulares.
- ☞ Características estructurales y funcionales de los virus.
- ☞ Características estructurales de los viroides y priones.
- ☞ Importancia y ejemplos de virus, bacterias, hongos y priones en la salud humana.

## **BIBLIOGRAFÍA**

- Alberts B y colaboradores. Introducción a la Biología Celular. Editorial Médica Panamericana. 2ª edición. Buenos Aires, 2006.
- Avila Carreras, N M., Farias S, Bianco G, Bovi Mitre M. Determinación de fluoruro en aguas de Rinconadillas (provincia de Jujuy). Acta Toxicol. Argent. 2008. 16 (1): 14-20
- Curtis H. Biología. Editorial Médica Panamericana. 7ª edición. Buenos Aires, 2008.
- Negroni M. Microbiología Estomatológica. Fundamentos y guía práctica. Editorial Médica Panamericana. 2ª edición. Buenos Aires, 2009.
- Sadava D y colaboradores. Vida. La ciencia de la Biología. Editorial Médica Panamericana. 8ª edición. Buenos Aires, 2009.
- Serrano-Granger Jorge, Herrera David. La placa dental como biofilm: ¿Cómo eliminarla? RCOE, Madrid. 2005; 10(4): 431-43.
- Yamazaki H, Litman A, Margolis HC. Effect of fluoride on artificial caries lesion progression and repair in human enamel: regulation of mineral deposition and dissolution under in vivo -like conditions. Arch. Oral Biol.2007; 52(2):110-120.

## **Parte 2.**

# **PROCESOS BÁSICOS CELULARES**



# 3

## Membranas y Transporte

---

La célula puede considerarse un compartimiento acuoso separado del ambiente externo por una membrana, la membrana plasmática o plasmalema que establece el límite celular tanto en las células procariotas como eucariotas. La teoría generalmente aceptada sobre la estructura molecular de la membrana celular se basa en el denominado *modelo de mosaico fluido de Singer- Nicolson* (1972) que incluye dinámicamente la bicapa de fosfolípidos, las proteínas integrales y periféricas con los glucolípidos y glucoproteínas del glucocálix. Este modelo permite fundamentar muchas de las funciones de la membrana, como el transporte de sustancias por difusión simple, difusión facilitada y transporte activo. Asimismo, este modelo de membrana contribuye a aclarar los fenómenos de reconocimiento celular, la adhesión célula-célula y la migración celular que se relacionan con la respuesta a patógenos, la acción de fármacos y los mecanismos de rechazo de órganos en los trasplantes.

La membrana plasmática actúa como una barrera semipermeable selectiva entre el ambiente extracelular y el interior celular o citosol, regulando el tránsito de moléculas hacia el interior y el exterior celular. Algunas moléculas atraviesan las membranas por difusión pasiva dependiendo de su tamaño y polaridad. Los gases como el oxígeno y dióxido de carbono difunden a través de la bicapa fosfolipídica a favor de su gradiente de concentración ya que son moléculas pequeñas sin cargas. Las proteínas transportadoras de membrana median el transporte de la mayoría de las moléculas de mayor tamaño como la glucosa. Los iones son pequeños, pero al ser partículas con cargas positivas o negativas son rechazados por las regiones hidrofóbicas de la capa fosfolipídica y sólo pueden atravesar las membranas a través de canales iónicos o bombas transportadoras. El agua se mueve por ósmosis a través de proteínas canal (acuaporinas) presentes en las membranas, desde una solución de baja concentración de soluto hacia una de alta concentración de soluto. El transporte de sustancias a través de la membrana es vital para los organismos vivos, ya que influye en el mantenimiento de la homeostasis. Las células tienen capacidad de captar y exportar material de mayor tamaño desde el espacio extracelular con deformación e invaginación del plasmalema y formación de vesículas que contienen líquidos y moléculas disueltas o partículas sólidas. Estos procesos se denominan endocitosis y exocitosis y se encuentran en estrecha relación con el flujo de membranas del sistema de endomembranas celular.

La mayor parte de las membranas celulares están sostenidas por una red de proteínas fibrosas organizadas que forman parte del citoesqueleto, determinando la forma y propiedades mecánicas de las células. En las células animales el citoesqueleto está formado por tres tipos de proteínas filamentosas organizadas en redes, racimos y túbulos que se distribuyen de manera específica dentro de las células: los filamentos de actina, los filamentos intermedios y los microtúbulos. El citoesqueleto permite que las células adopten formas típicas, participa en el transporte intracelular de vesículas, cromosomas y

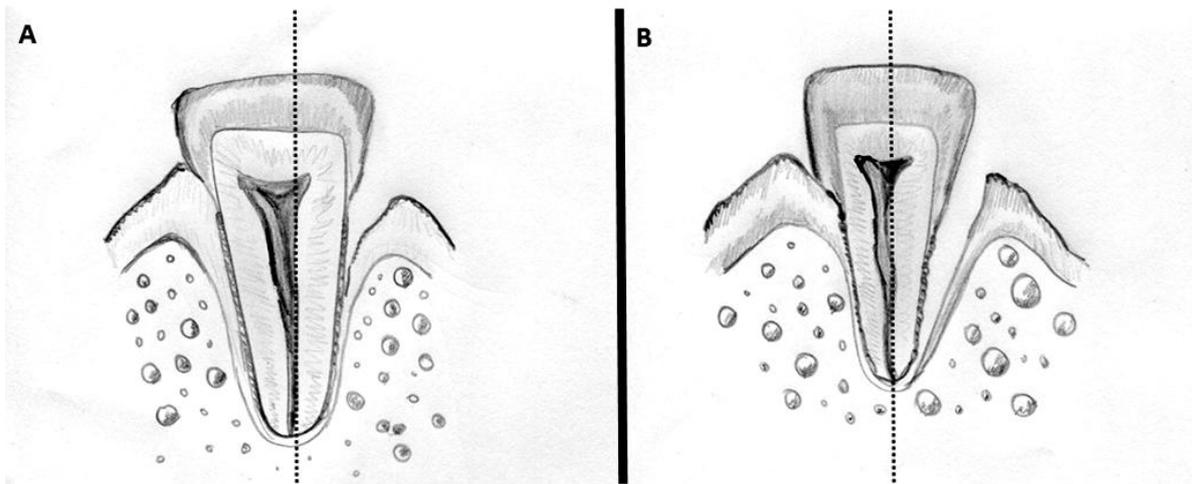
macromoléculas cuando se asocia a proteínas específicas (MAPs); participa en la locomoción de las células constituyendo cilias y flagelos y ayuda a formar tejidos al asociar las proteínas de la superficie celular a la matriz extracelular y al citoesqueleto de otras células (uniones intercelulares). La compleja organización interna de las células eucariotas con sus compartimientos especializados tiene en el citoesqueleto un soporte estructural y funcional.

## **¿CÓMO SE APLICAN ESTOS CONOCIMIENTOS EN LA ODONTOLOGÍA?**

*El conocimiento sobre la estructura y la función de las membranas celulares es de importancia en Odontología, dada su participación en la causalidad de diversas patologías orales en la población general (por ejemplo: dolor, hipersensibilidad dental); o en relación a procesos celulares bacterianos básicos, como el mantenimiento de la homeostasis, cuyo conocimiento es aplicable a la producción de desinfectantes y/o bactericidas. Por otra parte, la estructura del citoesqueleto es la responsable de la forma y la resistencia mecánica celular. A nivel tisular, el citoesqueleto ayuda a mantener las células próximas y a soportar las tensiones mecánicas, lo que resulta especialmente importante en el tejido epitelial. Cuando estas estructuras se ven afectadas, encontramos patologías altamente discapacitantes (como por ejemplo, el Pénfigo).*

## **LA HIPERSENSIBILIDAD DENTAL**

La hipersensibilidad dental se caracteriza por un dolor breve y agudo que se origina en la dentina expuesta como respuesta a un estímulo externo. Para sufrir de hipersensibilidad, la dentina debe estar expuesta y los túbulos dentinales deben estar abiertos a los estímulos externos y en comunicación con la pulpa. La retracción gingival es una de las causas principales de exposición del cemento dentario, y un factor importante que predispone para la hipersensibilidad dental (Figura 3.1). No se conoce por completo qué mecanismos transmiten dolor dental por estímulos térmicos, químicos, eléctricos o táctiles sobre la superficie del elemento dentario. El que ésta tenga inervación o que los odontoblastos sean transductores de impulsos nerviosos, es motivo de investigación.



**Figura 3.1.** La retracción gingival es una de las causas principales de exposición del cemento dentario, y un factor importante que predispone para la hipersensibilidad dental. El proceso inflamatorio avanza y va destruyendo los tejidos de la encía, separándola del diente y aumentando la profundidad de la bolsa periodontal. **A:** Fase temprana de la retracción gingival. **B:** Fase avanzada; si ésta no es tratada a tiempo la enfermedad progresa a periodontitis; puede destruir el hueso y los tejidos blandos, dónde se sustentan sus dientes.

Entre las principales causas que pueden desencadenar la hipersensibilidad dental se encuentran las fracturas y microfracturas dentales, que dejan expuestos a los tubulillos dentinarios (pequeñísimos conductos que constituyen la estructura de los dientes) encargados de llevar las sensaciones a los dientes.

Las teorías actuales que explican la hipersensibilidad dental son:

- a. Teoría de la activación de las extensiones intradentinarias de los nervios pulpares:  
Esta teoría sugiere la existencia de terminaciones nerviosas en la dentina, las cuales pueden estimular directamente a la pulpa.
- b. Teoría del mecanismo de transducción que comprende al odontoblasto y a sus prolongaciones dentinarias: Se planteó que los odontoblastos pueden actuar como receptores. Por lo tanto, la estimulación de las prolongaciones odontoblásticas en la dentina periférica provoca cambios en el potencial de membrana de los odontoblastos, el cual, permite a través de uniones sinápticas con las células nerviosas transmitir el impulso, y de esta manera producir el dolor.
- c. Teoría hidrodinámica propuesta por Brannstrom: Reporta que aunque la mitad periférica de la dentina carece de nervios o prolongaciones odontoblásticas, el movimiento del líquido dentro del túbulo dentinario produce una estimulación a través de la cual ocurren deformaciones de los mecanorreceptores pulpares, convirtiendo la energía mecánica en energía eléctrica.

El dolor que se experimenta con más frecuencia a causa de la hipersensibilidad dental es un episodio de dolor agudo, de aparición rápida y de duración breve (segundos o minutos), que se asocia con respuestas de las fibras nerviosas.

El sistema nervioso regula todas las actividades del organismo, como por ejemplo las contracciones musculares, los cambios súbitos de la actividad visceral y los diferentes procesos de secreciones glandulares endocrinas, entre otras. Su unidad estructural y funcional es la neurona. Ésta posee un núcleo y un cuerpo celular localizados en el sistema

nervioso central o en ganglios periféricos. Del cuerpo celular de la neurona o soma, emanan dos tipos de extensiones: numerosas dendritas y un único axón. Las dendritas son prolongaciones muy ramificadas que reciben señales de otras neuronas. El axón es una prolongación mucho más larga que transmite señales a otras células. Cada cilindro axónico individual se encuentra revestido de células especializadas llamadas células de Schwann y una vaina de mielina que lo rodea. En términos fisiológicos, una dendrita implica una proyección que lleva los impulsos hacia el cuerpo de la neurona; el axón implica una proyección neuronal que lleva impulsos fuera del cuerpo celular. La capacidad de las neuronas para recibir y transmitir información depende de su estructura compleja.

El cuerpo humano posee terminaciones nerviosas especializadas que responden a estímulos potencialmente nocivos. La pulpa dental, como cualquier otro tejido del organismo, tiene dos clases de fibras nerviosas: somato-sensitivas y autonómicas.

La conducción de los impulsos somáticos en los dientes se hace a través de neuronas, cuya proyección periférica (dendritas) se origina en la pulpa dental y sus terminales son receptores de la periferia pulpar.

La transmisión del impulso nervioso depende de un cambio en la polaridad de la membrana neuronal. Cuando la fibra nerviosa está en reposo (potencial de reposo) los iones de sodio positivamente cargados ( $\text{Na}^+$ ) están más concentrados en el fluido tisular extracelular comparado con el citoplasma de la propia célula. Al mismo tiempo iones de potasio positivamente cargados ( $\text{K}^+$ ) están más concentrados en el citoplasma de la célula que en el líquido extracelular. Debido a esta concentración desigual de iones, la membrana de la fibra nerviosa está polarizada, esto es, el interior de la membrana es negativo respecto al exterior. Este potencial de reposo es mantenido por los canales iónicos y las bombas de iones de la membrana de la neurona. Se requiere la despolarización de la membrana para que el impulso nervioso viaje por el axón.

El tratamiento odontológico más usual para la hipersensibilidad dental es el uso de bloqueadores de los túbulos dentinarios expuestos (Oxalato férrico y Cloruro de estroncio, así como algunos Fluoruros de estroncio y de sodio) para quitar la sensibilidad. También se colocan bloqueadores mecánicos en el área como, resinas, compómeros u otros productos que liberen flúor, proporcionando función y estética. Entre los medios más eficaces para combatir la hipersensibilidad dental destacan las pastas dentales para dientes sensibles, conteniendo sustancias selladoras (pasta de arginina y carbonato de calcio), que provocan la obturación o cierre de los tubulillos dentinarios en un corto período de tiempo, disminuyendo así, la hipersensibilidad dental. También existen desensibilizantes especializados para uso odontológico que son aplicados por el dentista en el consultorio dental (Fig. 3.2).

Las pastas dentífricas desensibilizantes actúan en dos formas diferentes para aliviar el dolor de los dientes sensibles. Esto depende del ingrediente activo del producto, que es nitrato de potasio o acetato de estroncio.

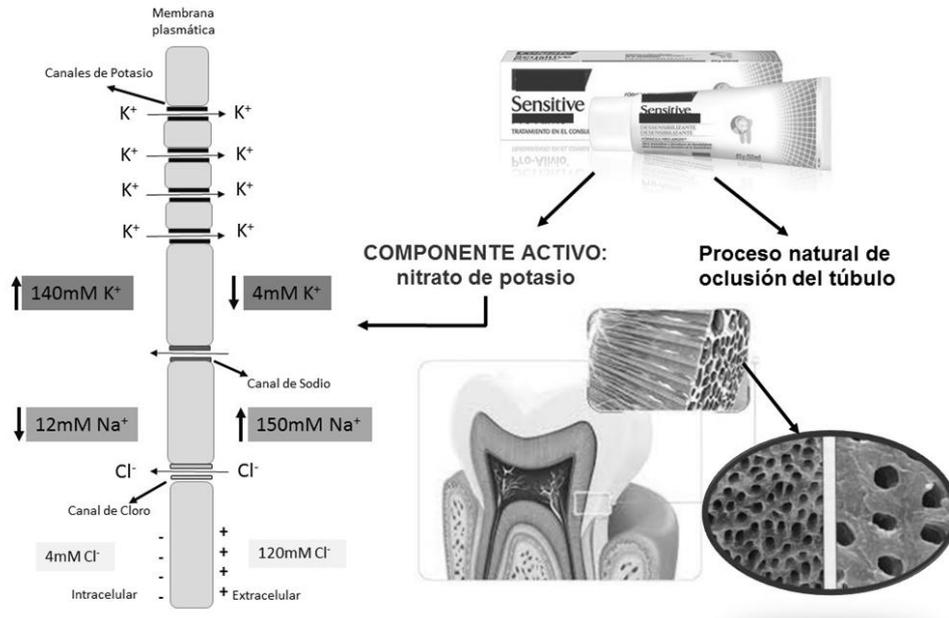
### **Nitrato de potasio**

El ion potasio despolariza el nervio e impide que se active. Se evitan los impulsos nerviosos al cerebro y se detiene el dolor que esto provoca. Los estudios clínicos demuestran que el nitrato de potasio reduce progresivamente el dolor de la sensibilidad durante un período de semanas, con una utilización mínima de dos veces al día al cepillar, la respuesta del nervio se bloquea

gradualmente y se alivia el dolor.

### Acetato de estroncio

En acetato de estroncio, el estroncio reemplaza al calcio dado que se trata de elementos similares. El estroncio reemplaza parte del calcio perdido en la dentina y oblitera los túbulos expuestos dentro del tejido dentario. Esto impide el flujo del líquido dentro de los túbulos que de otro modo provocaría el dolor dental.



**Figura 3.2.** Pastas desensibilizantes: oclusión a nivel de los túbulos dentinarios y acción del nitrato de potasio.

### MOVIMIENTO DE AGUA EN LAS CÉLULAS

Todos los organismos vivos están compuestos en su mayoría por agua, siendo ésta fundamental para la homeostasis celular. Como las células también están constituidas principalmente por agua, sus componentes se encuentran en estrecha relación con el medio acuoso y se puede considerar que los diferentes iones, átomos o moléculas se comportan como solutos, mientras que el agua se comporta como solvente en el ambiente celular. Si se sumergen células sanguíneas como los glóbulos rojos en una solución isotónica, en la cual la concentración de solutos en el exterior celular es igual a la concentración de solutos del interior celular, las células mantienen su forma original redondeada y bicóncava. Cuando las células se sumergen en una solución hipertónica, en la cual la concentración de solutos es mayor que la concentración de solutos del interior celular, las células se arrugarán, se verán plegadas o encogerán. En los glóbulos rojos o eritrocitos del tejido sanguíneo este proceso se conoce como crenación. Si las células se ponen en contacto con una solución hipotónica, en la que la concentración de solutos es menor en el exterior celular, las células aumentarán de volumen y en algunos casos se verán rotas. En el caso de los glóbulos rojos, se observarán restos de membranas celulares o “fantasmas” celulares. Este proceso se denomina hemólisis. El movimiento neto de agua a través de una

membrana semipermeable se denomina ósmosis y se debe a las propiedades coligativas de las soluciones y a las propiedades estructurales de las membranas. El movimiento de agua a través de las membranas celulares y el equilibrio del agua entre la célula y su ambiente son cruciales para los organismos.

Durante mucho tiempo se pensó que el pasaje rápido de moléculas de agua a través de las membranas biológicas se producía por difusión simple, lo cual es posible debido al tamaño pequeño de las moléculas de agua y sus concentraciones elevadas en los sistemas biológicos. Sin embargo, ciertas células pueden mantener velocidades particularmente altas de transporte de agua. Esto sugirió la existencia de poros de proteínas que permiten el paso de agua a través de las membranas biológicas. Estas proteínas se identificaron con el nombre de acuaporinas. Estos poros acuosos se encuentran ampliamente distribuidos en la naturaleza, las células vegetales pueden tener hasta 50 diferentes. En los mamíferos se han identificado 11 acuaporinas que se expresan con niveles altos en las células de órganos que transportan agua con rapidez, como los riñones, glándulas salivales y lacrimales. Las acuaporinas permiten el pasaje de moléculas de agua a muy alta velocidad pero no permiten el transporte de solutos o incluso de iones tan pequeños como los iones sodio e hidronios.

Las células vegetales, los procariontes, los hongos y algunos protistas tienen paredes de mayor rigidez que las membranas biológicas. Cuando una célula de este tipo está inmersa en una solución hipotónica, la pared contribuye a mantener el equilibrio acuoso de la célula. Sin embargo, la existencia de una pared no es una ventaja si la célula se encuentra en un ambiente hipertónico. En esta situación la célula vegetal, como la célula animal, perderá agua hacia el ambiente y reducirá su volumen. Las células con paredes como las bacterias y hongos también pierden agua en ambientes hipertónicos. Este fenómeno se denomina plasmólisis y puede ser letal para las células.

## **ACCION BACTERICIDA DE LOS DESINFECTANTES**

Existen ciertas sustancias químicas que influyen negativamente sobre las bacterias, pudiendo ejercer dos tipos de efectos diferentes:

- bacteriostáticos: cuando impiden el crecimiento bacteriano;
- bactericidas: cuando destruyen (matan) las bacterias.

Entre los agentes que tienen capacidad de dañar la membrana plasmática bacteriana se pueden nombrar:

- 1) Detergentes: catiónicos, aniónicos, no iónicos.
- 2) Compuestos fenólicos: fenol, cresoles, difenilos halogenados, alquilésteres del ácido para-hidroxibenzoico, aceites esenciales de plantas.
- 3) Alcoholes: etanol, isopropanol.

Los solventes orgánicos (fenoles, alcoholes) y los desinfectantes tensioactivos (detergentes) dañan la integridad estructural de la membrana (es decir, la disposición ordenada de lípidos y proteínas), de modo que interfieren con su función, ejerciendo un efecto neto de interferencia con los procesos de transporte, de metabolismo energético, y con la salida de pequeñas moléculas de la célula. Los detergentes sintéticos, al igual que los jabones, contienen una porción hidrofóbica (normalmente una larga cadena lipófila) y

una porción hidrofílica (un grupo polar), lo cual les permite formar micelas en solución acuosa, así como formar capas que cubren y solubilizan moléculas hidrófobas.

Los detergentes aniónicos provocan una gran disrupción de membranas, con efectos de lisis. Son activos sobre todo a pH ácido, preferentemente sobre bacterias Gram-positivas, pero poco sobre Gram-negativas, ya que éstas quedan más protegidas por la barrera del lipopolisacárido de la membrana externa.

Existen desinfectantes biológicos a base de peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ), con funciones bactericidas, fungicidas, esporicidas y virucidas. La actividad bactericida no es debida al  $H_2O_2$  en sí, sino a la producción de radicales  $OH\cdot$  que pueden transferir su electrón a la membrana bacteriana, cambiando su polaridad y modificando irreversiblemente su permeabilidad.

## **Desinfectantes de uso en Odontología**

### Clorhexidina (CHX)

La clorhexidina actúa contra bacterias Gram + y Gram -, sin embargo no es esporicida. Su actividad antimicrobiana es atribuible a la conexión y posterior interrupción de las membranas plasmáticas, lo que resulta en la precipitación de contenidos celulares.

Ventajas:

- Buena actividad residual.
- Reacciones alérgicas escasas.
- Buena tolerancia.
- Pacientes portadores de prótesis que requieran mayor higiene deben realizar colutorios de CHX (0,12% 2-3 veces al día).
- Indicada para desinfección y cuidado de las prótesis dentales.

Desventajas:

- Se inactiva por la presencia de restos orgánicos, incluida la sangre.
- No es esporicida.
- Puede inactivarse frente a jabones naturales y cremas que contengan agentes emulsionantes aniónicos.
- Se debe evitar el contacto con los ojos cuando es en concentraciones > 1%, porque podría producir irritación.

## **PÉNFIGO**

El pénfigo es una enfermedad rara autoinmune que produce ampollas en la piel y la cavidad oral. Es causada por anticuerpos dirigidos contra antígenos de la superficie celular en los queratinocitos, que pierden sus propiedades de adhesión celular y se separan uno del otro para formar ampollas dentro de la epidermis. Se caracteriza por la producción de autoanticuerpos patógenos dirigidos específicamente contra las proteínas de los desmosomas que mantienen unidos a los queratinocitos. La enfermedad se diagnostica en base a sus manifestaciones clínicas (ampollas flácidas y erosiones en la piel y la mucosa oral), la histología (acantólisis epidérmico), y anormalidades inmunológicas. El pénfigo generalmente se maneja con corticoides tópicos, orales o intralesional y si no se trata casi siempre es fatal.

## CONCEPTOS ESENCIALES

- ☞ Modelo de mosaico fluido. Estructura y función. Propiedades de la membrana.
- ☞ Principales características del transporte pasivo y activo. Ósmosis.
- ☞ Gradiente de concentración electroquímico y relación con el transporte de iones a través de la membrana.
- ☞ Endocitosis (fagocitosis y pinocitosis) y exocitosis -funciones que cumplen en la célula. Ejemplos de células de la cavidad bucal.
- ☞ Citoesqueleto: componentes, estructura, función y ubicación celular.
- ☞ Flagelo eucariota y procariota.
- ☞ Uniones intercelulares entre las células del tejido epitelial.

## BIBLIOGRAFIA

- Alberts B. y colaboradores. Introducción a la Biología Celular. Editorial Médica Panamericana. 3º edición. Buenos Aires, 2011.
- Bystryk JC, Rudolph JL. Pemphigus. Lancet. Review. Jul 2-8;366 (9479):61-73, 2005.
- Campbell N. y Reece J. B. Biología. Editorial Médica Panamericana. 7º edición. Madrid, 2007.
- Curtis H. Biología. Editorial Médica Panamericana. 7º edición. Buenos Aires, 2008.
- Espinoza J, González L, Ruiz P. Tratamiento de la hipersensibilidad dentinaria post terapia periodontal, mediante el uso de dos dentífricos desensibilizantes. Rev. Clin. Periodoncia Implantol. Rehabil. Oral Vol. 6(2); 78-82, 2013. Disponible en <http://www.scielo.cl/pdf/piro/v6n2/art06.pdf>
- Franklin, TJ y Snow GA (1989): Biochemistry of antimicrobial action (4th edition). Chapman and Hall, Londres. *Para los contenidos del presente tema, se recomienda el capítulo 3.*
- Herrera González, D. y Serrano Granger, J. La placa dental como biofilm: ¿Cómo eliminarla? RCOE: Revista del Ilustre Consejo General de Colegios de Odontólogos y Estomatólogos de España, ISSN 1138-123X, Vol. 10, Nº 4, págs. 431-439, 2005.
- Informe para la Comisión de Infecciones y Farmacia y Terapéutica del Hospital de Barcelona, marzo 2012. Clorhexidina 2% en la desinfección del campo quirúrgico. Disponible en: [http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Documents/Clorhexidina\\_alcohol\\_desinf\\_campo\\_quirurgico\\_HBA\\_03\\_2012.pdf](http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Documents/Clorhexidina_alcohol_desinf_campo_quirurgico_HBA_03_2012.pdf)
- Romero Amaro I. M et al. Teorías y factores etiológicos involucrados en la hipersensibilidad dentinaria. Acta Odontológica Venezolana, Vol. 47, Nº 1, 2009. Disponible en [http://www.actaodontologica.com/ediciones/2009/1/teorias\\_factores\\_etiologicos\\_hipersensibilidad\\_dentinaria.asp](http://www.actaodontologica.com/ediciones/2009/1/teorias_factores_etiologicos_hipersensibilidad_dentinaria.asp).
- Sadava D y colaboradores. Vida. La ciencia de la Biología. Editorial Médica Panamericana. 8º edición. Buenos Aires, 2009.
- Sin C., Lapeyre H., Martel P., Joly P. Péñfigo. EMC – Dermatología. Vol. 46, Nº 1, págs 1-19, 2012. Disponible en <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1761289612608280>.

# 4

## Reacciones Energéticas en las Células

---

Los organismos vivos establecen y mantienen su estructura a expensas de su entorno, por lo tanto incorporan materia y energía para realizar procesos metabólicos celulares y devolver al medio otra forma de materia y energía equivalente. Las células de dichos organismos, son muy eficaces en la obtención de energía química necesaria para, entre otras cosas, la biosíntesis de los componentes celulares, el transporte a través de la membrana o el trabajo mecánico de las modificaciones estructurales de su citoesqueleto. Estas células poseen enzimas, que son catalizadores biológicos, que participan facilitando las reacciones químicas específicas al disminuir la energía de activación.

En las células eucariotas animales la mayoría del ATP es producido por grandes complejos enzimáticos localizados en las mitocondrias. En las células procariotas hay complejos similares para la producción de ATP integrados en la membrana bacteriana. Existen diversas vías metabólicas para la obtención de energía en una célula, entre las cuales podemos mencionar: la glucólisis, ruta catabólica presente en todas las células; respiración celular, que consta de diferentes etapas como el Ciclo de Krebs, la cadena de transporte de electrones y la fosforilación oxidativa.

Las células vivas son entonces sistemas abiertos capaces de intercambiar materia y energía con su entorno a través de las reacciones del metabolismo celular que les permiten realizar varios tipos de trabajo a partir de un estado estacionario alejado del equilibrio.

### **¿CÓMO SE APLICAN ESTOS CONOCIMIENTOS EN ODONTOLOGIA?**

*Las interrelaciones entre los seres vivos, así como su funcionamiento y muchas patologías involucran procesos energéticos de las células. En general en las enfermedades es posible identificar un componente metabólico, que en puede afectarse por, las prácticas alimentarias y nutricionales de las personas.*

## NUTRICIÓN Y CARIES

La nutrición tiene un notable impacto sobre la salud general y en especial sobre la caries dental. Esta relación entre nutrición y caries está influenciada por múltiples factores tales como las propiedades físicas y químicas de los alimentos, la cantidad y frecuencia de la ingesta, el tiempo de permanencia del alimento en la cavidad bucal, sin olvidar las condiciones de riesgo presentes en el hospedador así como la educación, estilos de vida, nivel socio-económico y cultural (Figura 4.1).

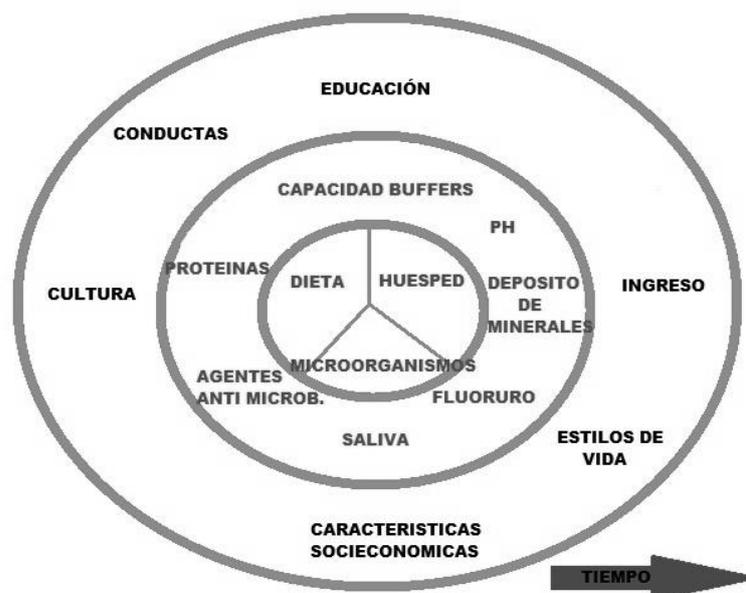
Ciertos alimentos ricos en hidratos de carbono se consideran cariogénicos. Un ejemplo ellos es la sacarosa, disacárido formado por glucosa y fructosa, que es el azúcar fermentable que más frecuentemente se encuentra en las golosinas y alimentos industrializados, aunque también está presente en menor cantidad, en los alimentos naturales dulces como las frutas.

Entre las acciones preventivas, se recomienda remover el biofilm de forma mecánica, antes que se establezcan poblaciones de bacterias con metabolismo anaeróbico.

En contra partida, aparecen otros carbohidratos como la celulosa o el xilitol (alcohol de azúcar) que son no fermentables, es decir, que ni las células eucariotas de los seres humanos ni las bacterias del biofilm dental disponen de las enzimas necesarias que permiten su procesamiento para obtener energía. En el caso de la celulosa, la encontramos en productos como verduras, legumbres y frutos; y el xilitol, por otra parte, se puede obtener naturalmente o mediante procesos industriales químicos.

En el desarrollo de caries, las bacterias solo utilizan carbohidratos fermentables para la obtención de energía en forma de ATP que les permita cubrir sus requerimientos metabólicos. Los productos finales de la glucólisis, en el metabolismo bacteriano anaeróbico, son de naturaleza ácida (como el ácido láctico) y se ha demostrado ampliamente su relación con los procesos erosivos que acompañan la caries dental.

Las bacterias anaeróbicas presentes en el biofilm dental, tiene un rol fundamental en la producción de caries. Estos microorganismos desdoblan las moléculas de sacarosa por medio de enzimas y utiliza la glucosa para su metabolismo y síntesis de glucanos, que van a formar parte de las estructuras extracelulares de adhesión que facilitan la formación del biofilm. El biofilm bucal puede crecer y aumentar su biomasa en presencia de nutrientes como los hidratos de carbono, que le van a aportar los sustratos necesarios para que las enzimas bacterianas obtengan la energía, en forma de ATP, y se reproduzcan.



**Figura 4. 1.** Diagrama sobre el paradigma de conceptos de caries dental, en donde, se pueden apreciar las tres dimensiones de factores de riesgo: dentales, individuales y comunitarios (Modificado de .Fejerskov O. et col .2003)

## XILITOL

La ingestión de azúcares fermentables es uno de los factores determinantes en la aparición de caries. Las estrategias que se proponen restringir la exposición a los azúcares han sido usadas por generaciones y han fallado frecuentemente porque la población las encuentra desagradables o difíciles de mantener. Se ha demostrado que las terapias de reemplazo o sustitución, que cambian un hábito dañino por otro más beneficioso o aceptado culturalmente, pueden ser más efectivas. En odontología la aplicación de este principio a la estrategia de control de caries involucra el reemplazo de la ingestión de azúcares fermentables, fundamentalmente sacarosa, por la ingestión de sustitutos del azúcar que sean no fermentables.

El xilitol es una sustancia cristalina semejante a los hidratos de carbono con una molécula que presenta una cadena de cinco carbonos unidos a cinco grupos alcohol. Se encuentra en pequeñas cantidades en casi todas las plantas, microorganismos y tejidos animales. Es tan dulce como la sacarosa y se usa como reemplazo de la misma en múltiples preparaciones. Se han demostrado los efectos benéficos del xilitol sobre la salud oral debido a que las bacterias orales, en particular los *Streptococcus mutans*, no lo fermentan y por lo tanto no producen ácido láctico, que disminuye el pH en la superficie dental y favorece la desmineralización del esmalte. Además, existen evidencias que demuestran el efecto de remineralización de las superficies dentales como consecuencia del incremento del flujo salival estimulado por el consumo de xilitol. Así se desarrollaron y se desarrollan en la actualidad, múltiples productos que lo contienen como colutorios, pastas y gomas de mascar. Estudios in vivo e in vitro han demostrado que consumir goma de mascar libre de sacarosa y con xilitol después de comer, reduce el riesgo de desarrollo de la caries dental.

## DINITROFENOL

Originariamente esta sustancia fue utilizada para la fabricación de explosivos durante la Primera Guerra Mundial, donde se pudieron comprobar sus efectos sobre el metabolismo corporal. Ya que se había observado que los trabajadores que fabricaban explosivos y que estaban expuestos a esta sustancia adelgazaban muy rápidamente.

El dinitrofenol (DNF) es un fármaco de uso extendido sobretudo como ayudante para reducir el peso corporal. Dentro de sus características, se registra la capacidad de aislar el flujo de los electrones y el bombeo de protones en la síntesis de ATP. Este agente desacoplante, permite que la bicapa fosfolipídica de la membrana interna de la mitocondria se haga permeable a los protones; de esta manera, la energía de transferencia de electrones no se puede utilizar para la formación de ATP durante el proceso de fosforilación oxidativa. Actualmente se encuentra prohibida su comercialización debido a los múltiples casos de fallecimiento de pacientes que consumieron este producto.

Entre los efectos que produce se encuentran las sudoraciones excesivas, deshidratación, aumento de la fiebre, problemas para respirar. Sin embargo, los médicos advierten que cualquiera que sea la dosis, es peligrosa y en ocasiones la muerte es inevitable.

## CONCEPTOS ESENCIALES

- 📖 Metabolismo celular.
- 📖 Enzimas.
- 📖 Procesos de obtención de energía en los seres vivos: fotosíntesis, respiración, fermentación.
- 📖 Glucólisis, Ciclo de Krebs, cadena respiratoria.

## BIBLIOGRAFÍA

- Alberts B y colaboradores. Introducción a la Biología Celular. Editorial Médica Panamericana. 2ª edición. Buenos Aires, 2006.
- Arteaga Bonilla R. y Arteaga Michel R. Rev Soc Bol Ped 2006 45(3): 16-9  
<http://www.ops.org.bo/textocompleto/rmsbp06450305.pdf>
- Campus G, Cagetti MG, Sale S, Petruzzi M, Solinas G, Strohmenger L, Lingström P. Six months of high-dose xylitol in high-risk caries subjects-a 2-year randomised, clinical trial. Clin Oral Investig. 2012 Jul 13.
- Curtis H. Biología. Editorial Médica Panamericana. 7ª edición. Buenos Aires, 2008.
- Mäkinen KK. Sugar alcohol sweeteners as alternatives to sugar with special consideration of xylitol. Med Princ Pract. 2011;20(4):303-20.
- Miñana V et al. Promoción de la Salud Bucodental. Rev Pediatr Atención Primaria. 2011; 13:435-58. <http://scielo.isciii.es/pdf/pap/v13n51/grupo.pdf>
- Noemi Bordoni, Alfonso Escobar, Ramon Castillo Mercado. Odontología Pediátrica. La salud bucal del niño y el adolescente en el mundo actual. Ed. Médica Panamericana, 2010.

- Sadava D y colaboradores. Vida. La ciencia de la Biología. Editorial Médica Panamericana. 8ª edición. Buenos Aires, 2009.
- Sano H, Nakashima S, Songpaisan Y, Phantumvanit P. Effect of a xylitol and fluoride containing toothpaste on the remineralization of human enamel in vitro. J Oral Sci. 2007 Mar; 49(1):67-73.  
[https://www.jstage.jst.go.jp/article/josnusd/49/1/49\\_1\\_67/\\_pdf](https://www.jstage.jst.go.jp/article/josnusd/49/1/49_1_67/_pdf)
- Szöke J, Bánóczy J, Proskin HM. Efecto del consumo de goma de mascar libre de sacarosa después de las comidas sobre la caries clínica J Dent Res. 2001 Aug; 80(8):1725-9. Semmelweis Universidad de Budapest, Facultad de Odontología, Hungría.
- Takahashi N, Washio J. Metabolomic effects of xylitol and fluoride on plaque biofilm in vivo. J Dent Res. 2011 Dec;90(12):1463-8.
- van Veenendaal A, Baten A, Pickkers P. Surviving a life-threatening 2,4-DNP intoxication: 'Almost dying to be thin'. Neth J Med. 2011 Mar;69(3):154.

# 5

## El Material Genético y su Expresión

---

Los cromosomas de las células contienen el material genético en las moléculas de ADN. El número total de cromosomas (incluidos los genes) de un organismo constituyen su genoma. Los genes llevan la información para la elaboración de todas las proteínas requeridas por el organismo, las que determinan las características estructurales, el funcionamiento, el metabolismo, la resistencia a infecciones y otras enfermedades. El ADN contiene toda la información necesaria para construir y mantener la vida desde una simple bacteria hasta el organismo humano. Un gen, unidad física y funcional, es fundamental en la herencia. Los genomas varían en cantidad de genes dependiendo de la especie; por ejemplo, en el genoma humano solamente el 10% del total del ADN corresponde a genes, y el 90% restante tiene una función aún desconocida. El número aproximado de genes humanos es de 20.000 a 30.000.

Dentro de la historia del descubrimiento de los eventos genéticos básicos de una célula, ciertos hitos fueron relevantes, como conocer la estructura tridimensional de la molécula de ADN explicada por *James D. Watson* y *Francis Crick* en 1953. El conocimiento de cómo se interpreta la información contenida en el ADN fue dilucidado en 1966 gracias a la colaboración de numerosos investigadores, entre ellos *Marshall Nirenberg*. A través de estos hallazgos pudo establecerse que los genes se expresan por procesos como la transcripción y la traducción; ambos procesos constituyen los caminos celulares para obtener una proteína o ARN. Además se observó que el código genético es compartido por todos los organismos conocidos, incluyendo virus y algunos orgánulos, como la mitocondria. Este hecho indica que el código genético ha tenido un origen único en todos los seres vivos conocidos. Sin embargo, la diversidad de especies en la naturaleza o bien la diversidad celular dentro de un mismo organismo pluricelular demuestra que la regulación de la expresión de los genes mediada por el medio ambiente es vital para la biodiversificación de los fenotipos.

### ¿CÓMO SE APLICAN ESTOS CONOCIMIENTOS EN LA ODONTOLOGÍA?

*A través del Proyecto Genoma Humano se logró descifrar nuestro ADN, identificar los genes en él contenidos y conocer la forma en que éstos se expresan. La genómica se está convirtiendo en el paradigma común de todas las ciencias biomédicas, incluida la odontología. El conocimiento del desarrollo morfológico y funcional de nuestro organismo yace en este lenguaje de tripletes que compartimos con bacterias, animales y plantas. La selección natural ha modelado su larga cadena a lo largo de miles de millones de años. De la interfaz entre el genoma y el ambiente surge la vida y también, eventualmente, la enfermedad.*

## **FIBROSIS QUÍSTICA**

La Fibrosis Quística (FQ) es una enfermedad hereditaria que produce una alteración en la secreción de mucosidades y afecta principalmente al sistema respiratorio y al digestivo. El problema principal en la FQ es una mutación en el gen CFTR, que da lugar a un canal iónico de cloruro defectuoso en las células del organismo. El desequilibrio iónico del cloruro interfiere con el transporte de agua dentro y fuera de la célula. En los pulmones, esto hace que la mucosidad que cubre la superficie pulmonar se vuelva gruesa y pegajosa, y la respiración se torna dificultosa. Las infecciones respiratorias son comunes y a menudo fallan los pulmones. El defecto del canal iónico también afecta a la digestión, conduciendo a deficiencias nutricionales.

No existe cura para la FQ, y la esperanza de vida de una persona afectada es reducida (30-40 años).

## **OLIGODONCIA**

La oligodoncia es una anomalía común en el desarrollo dental del hombre. En la literatura se encuentran varios términos usados para describirla. Estos son:

Agenesia: ausencia de formación de un germen dental.

Hipodoncia o anodoncia parcial: ausencia de hasta 6 dientes.

Anodoncia total: ausencia total de gérmenes dentales.

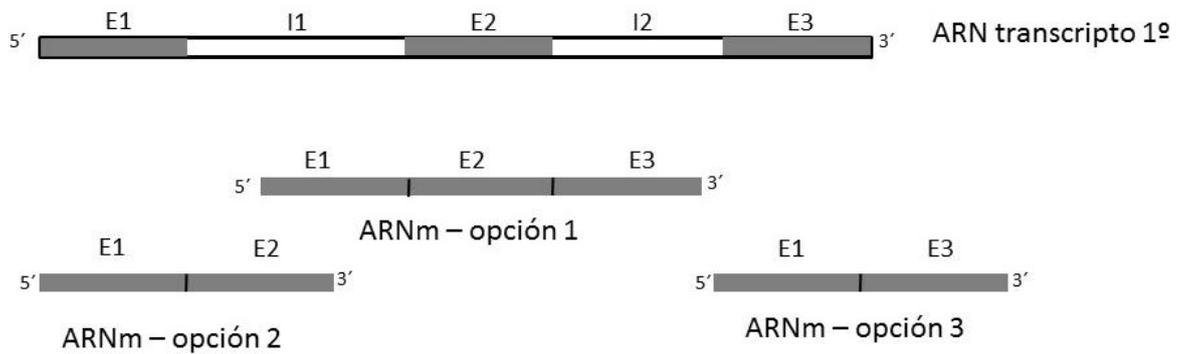
Oligodoncia: ausencia de más de 6 dientes.

La agenesia de dientes permanentes tiene una incidencia del 10-25% en la población americana y una prevalencia del 5-10% en las poblaciones asiática y europea. Siendo la más común la de terceros molares (7%), luego la de segundos premolares inferiores (6%) y en tercer lugar la de laterales superiores (4%). Dentro de los factores propuestos como causales de la oligodoncia se encuentran: trauma, infección durante el desarrollo dental, sobredosis de radiación, disfunción glandular, raquitismo, sífilis, sarampión durante el embarazo y disturbios intrauterinos severos. Sin embargo los factores más comunes asociados son evolutivos en general y hereditarios en particular.

## **PROCESAMIENTO DEL ARN mensajero**

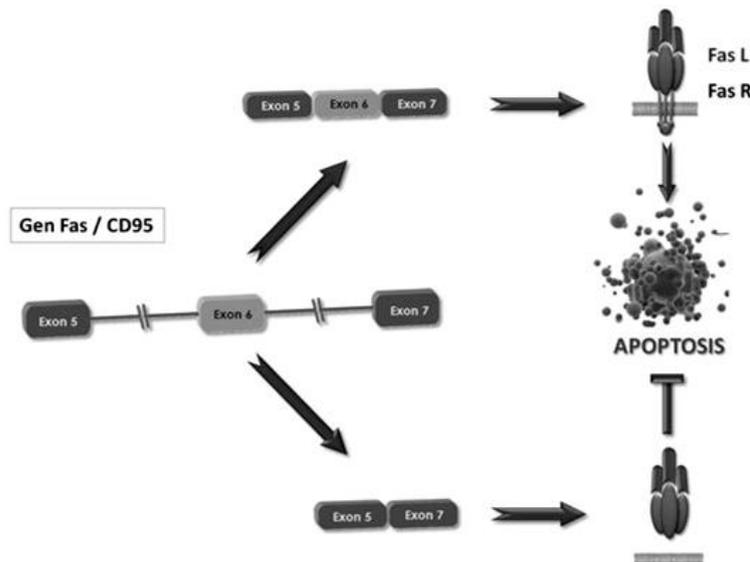
En las células eucariotas, la información contenida en un gen se transcribe a una cadena de ARN denominada transcripto primario, que luego será modificada aún dentro del núcleo por el proceso de “corte y empalme” o *splicing* (Figura 5.1). Se denominan “exones” a aquellas regiones del gen cuya información se encuentra presente en el ARN mensajero maduro (regiones codificantes) e “intrones” a aquellas regiones cuya información es eliminada del transcripto primario (regiones no-codificantes). A partir de la secuencia de un mismo ARN transcripto primario, y según cuáles de las regiones del gen eucariota sean reconocidas como exones o intrones, se sintetizarán diferentes ARN mensajeros. Este proceso de selección alternativa de exones e intrones se denomina *splicing alternativo*. El

*splicing* alternativo permite obtener a partir de un ARN transcrito primario distintas moléculas de ARNm maduras (Fig. 5.1).



**Figura 5.1.** Proceso de *splicing* alternativo en un gen eucariota.

En un gen humano típico, la información está contenida en 7-10 exones separados por intrones, donde los intrones son normalmente unas diez veces más largos que los exones. Para llevar a cabo este proceso de corte y empalme, que ha de realizarse con gran precisión y eficacia, existe en el núcleo de nuestras células una maquinaria molecular muy compleja (*spliceosoma*). Más del 90% de los genes humanos experimentan *splicing* alternativo. Mediante este mecanismo se producen diferentes proteínas a partir de un gen, en ocasiones llegando incluso a centenares o miles de variantes. Por ejemplo, en el gen del receptor Fas/CD95, implicado en la activación del proceso de muerte celular programada (conocida también como apoptosis), la inclusión o no del exón 6 -que codifica la región de inserción en la membrana de la célula- da lugar a dos isoformas con propiedades radicalmente distintas (Fig. 5.2).



**Figura 5.2.** El *splicing* alternativo del gen Fas / CD95 controla la muerte celular programada (apoptosis). El exón 6 del gen puede incluirse en ARN mensajeros que codifican para el receptor (Fas R) asociado a la membrana celular, que al unirse al ligando Fas (Fas L) induce la muerte celular programada. Si el exón 6 no se incluye, el ARNm resultante codifica para una forma del receptor que no se asocia a la membrana y que inhibe la apoptosis.

## PROYECTO GENOMA HUMANO

El Proyecto Genoma Humano comenzó en 1990, con el objetivo de registrar los genes que codifican la información necesaria para construir y mantener la vida. Debido a la amplia colaboración internacional, a los avances en el campo de la genómica, así como a los avances en la tecnología computacional, el borrador inicial del genoma fue terminado en el año 2001, y finalmente el genoma completo fue presentado en abril del 2003. Este proyecto ha suscitado análisis éticos, legales, sociales y humanos que han ido más allá de la investigación científica propiamente dicha (Declaración sobre Dignidad y Genoma Humanos, UNESCO). El propósito inicial fue el de dotar al mundo de herramientas trascendentales e innovadoras para el tratamiento y prevención de enfermedades. Dentro de los llamados beneficios anticipados del Proyecto Genoma Humano figuran a nivel de la Medicina Molecular, la posibilidad de mejorar el diagnóstico de enfermedades, la detección temprana de predisposiciones genéticas a ciertas enfermedades, el diseño racional de drogas, la terapia génica, los sistemas de control para drogas y la farmacogenómica.

A través del Proyecto Genoma Humano se logró descifrar nuestro ADN, identificar los genes en él contenidos y conocer la forma en que éstos se expresan. La genómica se está convirtiendo en el paradigma común de todas las ciencias biomédicas, incluida la odontología. El conocimiento del desarrollo morfológico y funcional de nuestro organismo yace en este lenguaje de tripletes que compartimos con bacterias, animales y plantas. La selección natural ha modelado su larga cadena a lo largo de miles de millones de años. De la interfaz entre el genoma y el ambiente surge la vida y también, eventualmente, la enfermedad.

El 14 de noviembre de 2013, el Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva anunció la secuenciación y decodificación de un genoma completo por primera vez en Argentina.

*Secuencian y decodifican por primera vez el genoma completo de pacientes argentinos. Se trata de tres niños que sufren trastorno general del desarrollo. Podría generar nuevas herramientas de diagnóstico.*

“Se trata de tres hermanos que sufren la misma patología neurológica. La tecnología podría generar nuevas herramientas de diagnóstico para enfermedades poco frecuentes. La comunicación estuvo a cargo del neurólogo e investigador de CONICET, Marcelo Kauffman y del químico, especialista en bioinformática e investigador de CONICET, Adrián Turjanski. La secuenciación y posterior decodificación permitiría identificar qué genes están involucrados en la patología. Los pacientes sufren un trastorno general del desarrollo y epilepsia y son atendidos por Kauffman en el Hospital Ramos Mejía. Kauffman aseguró que "la creación de dos plataformas tecnológicas fue fundamental para que la genómica pueda formar parte de la práctica médica en Argentina".

“La secuenciación de un genoma es una técnica de laboratorio usada para determinar la secuencia exacta de bases en una molécula de ADN. La base de ADN contiene la información que una célula necesita para formar proteínas y moléculas de ARN. La secuencia de ADN es fundamental para los científicos que estudian la función de los genes.

Por su parte, la decodificación consiste en el procesamiento de esa información con técnicas informáticas”.

“La genómica es el campo de la genética que se encarga del mapeo, la secuenciación y el análisis de la función de un genoma completo. Un gen es una porción de ADN cuya función primordial es la producción de proteínas específicas. Existen aproximadamente entre 20.500 y 30.000 genes en cada célula, que juntos contienen el material hereditario de un organismo. Un investigador del genoma, estudia el ADN completo, toda la secuencia en un organismo. Si se quisiera estudiar la genómica de un organismo (o una persona) se deberían secuenciar todos sus genes y todo su ADN”.

## CONCEPTOS ESENCIALES

- 📖 ADN y diferentes tipos de ARNs. Estructura química, función y localización celular.
- 📖 Momentos de la vida de la célula.
- 📖 Replicación del ADN.
- 📖 Cromosomas: partes, constitución.
- 📖 Procesos de transcripción en células procariotas y eucariotas.
- 📖 Proceso de traducción y sus etapas de iniciación, elongación y terminación.
- 📖 Código genético: concepto y aplicaciones.

## BIBLIOGRAFÍA

- Alberts B y colaboradores. Introducción a la Biología Celular. Editorial Médica Panamericana. 2ª edición. Buenos Aires, 2006.
- Carbajal EE, Martínez BAM, Osende NH, Vazquez DJ. Oligodoncia: estudio radiográfico de un caso clínico. Acta Odontológica Venezolana 2007; 46(3). [http://www.actaodontologica.com/ediciones/2008/3/oligodoncia\\_estudio\\_radiografico.asp](http://www.actaodontologica.com/ediciones/2008/3/oligodoncia_estudio_radiografico.asp)
- Curtis H. Biología. Editorial Médica Panamericana. 7ª edición. Buenos Aires, 2008. Capítulos 9 y 10.
- Investigación en terapia génica para tratamiento de fibrosis quística: <http://www.genagen.es/noticias-de-genetica-y-enfermedades-raras/item/investigacion-en-terapia-genica-para-tratamiento-de-fibrosis-quistica.html>; <http://www.publico.es/ciencias/201240/la-terapia-genica-permite-curar-fibrosis-quistica-en-tejidos-pulmonares-humanos>. Última consulta 11/09/12.
- Klug WS, Cummings MR, Spencer ChA. Conceptos de Genética. Pearson Education SA. 8ª edición. Madrid, 2006.
- Mc Graw Hill. Animación del proceso de PCR disponible en: <http://highered.mcgraw-hill.com/olc/dl/120078/micro15.swf>
- Otero L. Terapia génica en Odontología. [http://www.javeriana.edu.co/Facultades/Odontologia/posgrados/ortodoncia/articulos\\_revision/10\\_revision.html](http://www.javeriana.edu.co/Facultades/Odontologia/posgrados/ortodoncia/articulos_revision/10_revision.html)

Sadava D y colaboradores. Vida. La ciencia de la Biología. Editorial Médica Panamericana. 8ª edición. Buenos Aires, 2009. Capítulos 11 y 12.

Simanca E, Torres A, Castro O, Deaza C, Ibarra S, Otero L. Terapia génica. <http://recursostic.javeriana.edu.co/doc/genica.pdf>

Stahlberg A, Kubista M, Aman P. Single-cell gene-expression profiling and its potential diagnostic applications. *Expert Rev Mol Diagn* 2011; 11(7):735-40.

The PCR encyclopedia disponible en: <http://www.pcr-encyclopedia.com/>

# 6

## Compartimentos Intracelulares y Matriz Extracelular

---

Cada célula está inmersa en un entorno repleto de sustancias químicas, con las que interacciona de múltiples maneras y esa interacción condiciona sus respuestas y comportamientos. Algunas de esas sustancias son parte de una red compleja de macromoléculas extracelulares (proteínas fibrosas, proteoglicanos y glucoproteínas) denominadas, en conjunto, matriz extracelular que se describen tanto en células eucariotas como procariotas.

En las células, el intercambio de sustancias con el medio resulta esencial para mantener la integridad estructural y para proveer las distintas moléculas necesarias en los procesos metabólicos que son de vital importancia a fin de mantener la homeostasis.

Algunas sustancias pueden ingresar o salir de la célula sin atravesar la membrana por procesos totalmente diferentes de los mecanismos de transporte a través de la membrana como la difusión simple o facilitada. Estos procesos implican la fusión, la escisión y la deformación de membranas y vesículas y tienen una importancia fundamental para la célula.

Las células eucariotas presentan un elaborado sistema membranoso interno que le permite captar las macromoléculas por un proceso denominado endocitosis, y ponerlas en contacto con enzimas digestivas que se almacenan intracelularmente en los lisosomas (digestión intracelular). Este proceso de internalización obedece a diversas señales externas o internas.

Además de proporcionar un sistema de regulación de la digestión de las macromoléculas mediante la vía endocítica, el sistema membranoso interno permite que las células puedan regular la liberación al exterior de proteínas (ej.: colágeno) y glúcidos (ej.: mucopolisacaridos). Todas las moléculas que viajan a través de esta vía biosintética y secretora pasan por numerosos compartimentos, por lo que la célula puede modificar esta molécula en varios pasos controlados, almacenarla hasta que la necesite, y entonces descargarla en un proceso llamado exocitosis. Por medio de este proceso se exportan neurotransmisores, enzimas digestivas, proteínas salivales y hormonas como la insulina, en respuesta a una señal o estímulo de origen externo.

Todos los compartimientos están en comunicación permanente entre sí, por lo menos mediante las numerosas vesículas de transporte que continuamente emergen por gemación de una membrana y se fusionan con otra. El tráfico está altamente organizado: la vía biosintética-secretora va hacia el exterior celular, desde el Retículo Endoplásmico al complejo de Golgi y a la superficie celular; por otro lado la vía endocítica se orienta hacia el interior celular, desde la membrana plasmática a los endosomas y lisosomas.

Pero toda esta compartimentalización y alta especialización del interior celular también depende de otras estructuras que se encuentran asociadas a estos sistemas membranosos internos, de la cual también depende su función. Estas estructuras son las que forman parte del citoesqueleto, principalmente sus microtúbulos y sus proteínas asociadas (MAP). Este

citoesqueleto es el que permite mantener asociadas estas vías biosintéticas-secretoras y endocíticas, manteniendo la organización del interior celular.

## **¿CÓMO SE APLICAN ESTOS CONOCIMIENTOS EN LA ODONTOLOGÍA?**

*La formación de cúmulos de bacterias y material extracelular representa un problema de salud pues contamina dispositivos que se implantan dentro del cuerpo, como por ejemplo dispositivos intrauterinos, catéteres, válvulas cardiacas e implantes dentales, entre otros. Las biopelículas también representan un problema en el proceso de producción de diversas industrias pues provocan taponamiento y corrosión de conexiones y filtros.*

*La matriz extracelular secretada por procesos de exocitosis altamente controlados en los ameloblastos y odontoblastos permiten que, tanto el esmalte como la dentina, interactúe con iones fosfato, calcio y fluor para formar cristales resistentes a las fuerzas desarrolladas durante la masticación. Un componente frecuente de la matriz extracelular de las células eucariotas es el colágeno, una proteína de alto peso molecular que se asocia a iones y moléculas en diferentes proporciones confiriéndole diferentes grados de resistencia. En particular en el tejido óseo se pone en evidencia la elevada dureza que pueden alcanzar estas asociaciones sumada a la capacidad de constante remodelación de este tejido. Alteraciones cualitativas como cuantitativas en la biosíntesis, transporte y secreción del colágeno producen alteraciones clínicas como la osteogénesis imperfecta.*

## **MATRIZ EXTRACELULAR EN EL BIOFILM DENTAL**

La característica que mejor distingue las infecciones crónicas, relacionadas con biofilms, de las infecciones agudas es su respuesta a tratamientos antibióticos. Mientras que las infecciones agudas pueden ser eliminadas tras un breve tratamiento antibiótico, las infecciones por biofilms normalmente no consiguen ser completamente eliminadas. Esto se debe a que las bacterias del biofilm pueden ser hasta 1.000 veces más resistentes a los antibióticos que esas mismas bacterias crecidas en medio líquido.

Entre varias posibles razones, la explicación más intuitiva para la pobre eficacia de los antibióticos contra las bacterias en biofilm es la incapacidad del antibiótico para penetrar en el biofilm a través de la matriz exopolisacáridica secretada por las mismas bacterias en las etapas más maduras del biofilm. Sin embargo, algunos estudios en los que se ha medido la penetración de los antibióticos en los biofilms de *P. aeruginosa*, una bacteria Gram-negativa ampliamente distribuida en la naturaleza, han mostrado que la matriz del biofilm altera la velocidad de penetración de los antibióticos, pero en principio todos los antibióticos ensayados son capaces de penetrar hasta el interior del biofilm en unas horas y alcanzar concentraciones bactericidas para las formas planctónicas. Por lo tanto, la resistencia a los antibióticos que presentan los biofilms es un problema complejo que necesita un abordaje interdisciplinario.

## SECRECIÓN DE TEJIDO ADAMANTINO

El esmalte es un tejido de origen ectodérmico, altamente mineralizado, que no puede ser reparado, ya que los ameloblastos que le dan origen, se pierden durante la erupción del diente. Es sintetizado en el período de odontogénesis, en la séptima semana de gestación, y continúa durante años después del nacimiento.

En la etapa secretora de la amelogénesis, se produce una matriz proteica, mineralizada en 30%, correspondiente a todo el grosor del esmalte adulto. En la etapa madurativa, se degrada esta matriz y se completa la mineralización. La matriz de la etapa secretora está formada por 90% de amelogeninas y 10% de proteínas no amelogeninas. Entre éstas últimas se distinguen tuftelina (encargada de regular el proceso de mineralización), enamulina (regula la degradación de las amelogeninas) y ameloblastina (participan en la maduración del esmalte). También se sintetizan proteasas; en la etapa secretora predominan las metaloproteasas, como enamolisina (MMP-20), y en la etapa madurativa las proteasas de serina como calicreína 4 (EMSP1). Las únicas patologías hereditarias que afectan el esmalte, son las amelogénesis imperfectas (AI), un grupo de condiciones en las que hay formación de esmalte anormal en cantidad, estructura, composición o ambas.

La AI es clínica y genéticamente heterogénea. Según las distintas etapas de la amelogénesis afectada, clínicamente se observan AI, con distintas características, que pueden presentarse aisladas o combinadas:

- Hipoplásicas: Desarrollo incompleto o detenido del esmalte dental o de parte de este.
- Hipomadura: Falta de maduración de los prismas del esmalte.
- Hipocalcificada: Calcificación incompleta o defectuosa de la matriz proteica durante la amelogenesis.

La expresión clínica puede variar dentro de una familia, entre familias, entre individuos de una misma familia y entre piezas dentarias de un mismo individuo, presentándose en las denticiones temporales, permanentes o ambas.

## Dentina

La dentina es el eje estructural del diente y constituye el tejido mineralizado que conforma el mayor volumen de la pieza dentaria. Contiene menos hidroxapatita que el esmalte (alrededor de 70%) pero más que la hallada en el hueso. La dentina es secretada por los odontoblastos que forman una capa epitelial sobre la superficie dentinaria interna, es decir, la superficie que está en contacto con la pulpa. Como los ameloblastos, los odontoblastos adoptan la forma de células cilíndricas altas (40  $\mu\text{m}$ ) con núcleos grandes de localización basal, cuando se encuentran en su máxima actividad secretora, presentan un retículo endoplasmático rugoso muy extenso, que ocupa gran parte del citoplasma, excepto en el cono de origen del proceso odontoblástico. En la prolongación odontoblástica de un odontoblasto joven (activo), se observan vesículas secretoras y escasas organelas. La capa de odontoblastos retrocede a medida que se deposita la dentina pero deja en esta última las prolongaciones odontoblásticas (fibrillas de Tomes) dentro de estrechos conductos llamados túbulos dentinarios. Los túbulos dentinarios y las prolongaciones odontoblásticas

continúan alargándose conforme la dentina sigue aumentando de espesor por crecimiento. La matriz orgánica recién sintetizada que está más cerca del cuerpo del odontoblasto se denomina “pre dentina”, que todavía tiene que mineralizarse. Aunque los componentes proteicos de la matriz orgánica en su mayoría son similares a los que hay en el tejido óseo (incluyendo el colágeno), la pre dentina contiene además dos proteínas exclusivas: *fosfoproteína de la dentina* (DPP), que participa en la iniciación de la mineralización y en el control del tamaño y la forma del mineral y la *sialoproteína de la dentina* (DSP), también interviene en el proceso de mineralización.

La dentina es el primer componente mineralizado que aparece en el diente. Durante su diferenciación en odontoblastos aumentan el volumen citoplasmático y las organelas características de las células sintetizadoras de colágeno. Las células forman una capa en la periferia de la papila dentaria y secretan la matriz orgánica de la dentina, o pre dentina, por su polo apical. Conforme aumenta el espesor de la pre dentina, los odontoblastos se mueven o son desplazados hacia el centro del diente. Una onda de mineralización sigue a los odontoblastos en retroceso y convierte la pre dentina en dentina. A medida que las células se desplazan hacia el centro, las prolongaciones odontoblásticas se alargan; las más largas quedan rodeadas por la dentina mineralizada. En la dentina neoformada, la pared del túbulo dentinario consiste simplemente en los bordes de la matriz mineralizada.

## **OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA**

La Osteogénesis imperfecta (OI) es una enfermedad hereditaria estrechamente relacionada con la dentinogénesis imperfecta y afecta a los tejidos conectivos del cuerpo. La Osteogénesis Imperfecta se caracteriza por fragilidad ósea, disminución de la masa ósea, fracturas a repetición y deformaciones esqueléticas progresivas.

La Osteogénesis Imperfecta es producida por una mutación en el gen que codifica la proteína más abundante del hueso, el colágeno tipo I. Este gen se llama COL1A1 o COL1A2 según qué cadena está implicada. En las formas más leves (Tipo I), la mutación genética causa una terminación abrupta de la síntesis de la cadena  $\alpha 1$  resultando en una disminución de la cantidad de colágeno. En las formas restantes Tipo II, III y IV, las mutaciones son además cualitativas, involucra no solo la cantidad de colágeno, sino también la calidad del mismo.

Las manifestaciones clínicas principales son las fracturas, éstas pueden estar presentes desde la vida intrauterina. Las deformaciones óseas, pequeña talla, debilidad muscular, constipación, pérdida de la audición, transpiración excesiva son otras de las manifestaciones. Los pacientes presentan carita triangular, escleróticas azules, hiperlaxitud ligamentaria y hematomas frecuentes.

En lo referente a las manifestaciones orales, se asocia a la dentinogénesis imperfecta. Produciéndose dientes mal formados y de color azul amarillento, dientes pequeños debido a hipoplasia de la dentina, las coronas de los dientes son cortas, presentan constricción cervical y tienden a fragmentarse fácilmente puesto que la dentina está afectada y no constituye un buen apoyo para el esmalte, que se fractura con facilidad. El color de los dientes se oscurece con la edad, volviéndose opalescentes. El daño es más frecuente en dientes primarios que en permanentes. Existe retardo en la erupción, una alta incidencia de maloclusión y retención de molares.

## CONCEPTOS ESENCIALES

- ☞ Componentes del sistema de endomembranas: estructura y función de cada uno en el transporte intracelular.
- ☞ Comunicación entre los diferentes componentes del sistema de endomembranas.
- ☞ Diferentes destinos de las proteínas sintetizadas.
- ☞ Matriz extracelular: composición química, función, síntesis.
- ☞ Secreción de colágeno.

## BIBLIOGRAFÍA

- Alberts B y colaboradores. Introducción a la Biología Celular. Editorial Médica Panamericana. 2ª edición. Buenos Aires, 2006.
- Cohen, Stephen. Vías de la Pulpa. - 9.ª edición. Editorial Mosby. 2008.
- Curtis H. Biología. Editorial Médica Panamericana. 7ª edición. Buenos Aires, 2008.
- Lasa I., J. L. del Pozo, J. R. Penadés, J. Leiva. Biofilms bacterianos e infección. An. Sist. Sanit. Navar., Vol. 28, N° 2, mayo-agosto.2005.
- Mallat. Prótesis fija estética. Elsevier,2006.
- Marini JC. Osteogenesis imperfecta. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, eds.Nelson Textbook of Pediatrics.18th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2007.
- Ross MH y colaboradores. Histología. Texto y Atlas Color con Biología Celular y Molecular. Editorial Médica Panamericana. 4ª edición. Buenos Aires, 2005.
- Sadava D y colaboradores. Vida. La ciencia de la Biología. Editorial Médica Panamericana. 8ª edición. Buenos Aires, 2009.
- Shafer WG, Levy BMW. Tratado de Patología Bucal. 4ª edición. Editorial Inteamericana. 1998.
- Sharma R, Tsuchiya M, Bartlett JD. Análisis genético, clínico y molecular de una familia afectada con una malformación del esmalte dental. Environmental Health Perspectives; 116(9): 1142 – 114. 2008
- Zarate de Gelfo AM, Llanes MO. Guía para trabajos prácticos de microscopia. Cátedra A Biología celular. – 1º edición. – Córdoba. 2010.

## **Parte 3.**

# **DESARROLLO Y HERENCIA**

# 7

## Ciclo de Vida de la Célula

---

“Para que una célula exista debe haber una preexistente, así como los animales solo pueden nacer de otros animales y las plantas de otras plantas”. Esta doctrina celular propuesta por el anatomopatólogo *Rudolf Virchhoff* en 1858, transmite un mensaje de continuidad vital, de importantes connotaciones. Las células son generadas por otras células y la única manera de que la cantidad de células aumente, es por la división de las células preexistentes. Todos los organismos vivos, desde las bacterias unicelulares hasta los mamíferos pluricelulares, son el producto de ciclos repetidos de crecimiento y división celulares que datan desde el comienzo de la vida.

Las células eucarióticas pasan a través de una secuencia regular de crecimiento y división llamada ciclo celular. El ciclo celular se divide en tres fases principales: interfase, mitosis, y citocinesis. Para completarse, puede requerir desde pocas horas hasta varios días, dependiendo del tipo de célula y de factores externos como la temperatura o los nutrimentos disponibles. Para garantizar la progresión correcta a lo largo del ciclo celular, las células eucariotas, desarrollaron una compleja red de proteínas reguladoras que se conoce con el nombre de sistema de control del ciclo celular. Las células se reproducen mediante un proceso conocido como división celular en el cual su material genético -el ADN- se reparte entre dos nuevas células hijas. En los organismos unicelulares, por este mecanismo aumenta el número de individuos en la población. En las plantas y animales multicelulares, la división celular es el procedimiento por el cual el organismo crece, partiendo de una sola célula, y los tejidos dañados son reemplazados y reparados.

En el desarrollo y mantenimiento de la estructura de los organismos pluricelulares, no sólo se requiere de la división celular, que aumenta el número de células somáticas, sino también del proceso de apoptosis. La apoptosis es un proceso de muerte celular programada. En los vertebrados, por apoptosis se regula el número de neuronas durante el desarrollo del sistema nervioso, se eliminan linfocitos que no realizan correctamente su función y se moldean las formas de un órgano en desarrollo, eliminando células específicas.

Los patrones especializados de expresión de genes, activados por señales que actúan durante el desarrollo embrionario, se mantienen en forma estable a lo largo de la vida para que las células preserven su naturaleza específica en forma autónoma y la transmitan a su descendencia. Esto se denomina memoria celular y preserva la diversidad de tipos celulares en un organismo pluricelular. Ciertas veces, una célula escapa a los controles normales de división y muerte celular proliferando de modo descontrolado y se inicia así el cáncer.

Otro mecanismo de división celular es la meiosis que produce células hijas con un número haploide de cromosomas ( $n$ ). Debido al fenómeno del entrecruzamiento y al de segregación al azar de los cromosomas, durante la meiosis se recombina el material genético. De esta manera, la meiosis es una fuente de variabilidad en la descendencia. La fecundación restablece el número diploide ( $2n$ ) de cromosomas de una especie. Los organismos procariotas se reproducen asexualmente por fisión binaria, originando colonias

de clones (organismos genéticamente idénticos), y además tienen diversas formas de recombinar sus genes. Entre los mecanismos que la recombinación encontramos: la conjugación, la transducción y la transformación. En relación a los virus, estos se replican solamente utilizando la maquinaria de síntesis de las células que invaden.

### **¿Cómo se aplican estos conocimientos en la odontología?**

*El conocimiento de los factores de crecimiento que influyen en el control del ciclo celular favoreció el desarrollo de técnicas como el cultivo de células que permitieron el mantenimiento y proliferación de células “in vitro”, manteniendo al máximo sus propiedades fisiológicas, bioquímicas y genéticas. A partir de estos avances tecnológicos se desarrollaron numerosas aplicaciones biomédicas que incluyen la posibilidad de rehabilitación bucodentaria por medio de implantes, como también la posibilidad de identificar los factores o condiciones que impiden la proliferación celular como una manera de controlar las infecciones bacterianas.*

*En los procesos de división celular es de gran importancia el control sobre la adecuada distribución del material genético en las células hijas. En particular, las divisiones celulares con defectos en correcta distribución de los cromosomas tiene consecuencias a nivel sistémico que también presentan alteraciones a nivel orofacial.*

## **PROCESOS CELULARES EN IMPLANTES DENTALES Y PERI-IMPLANTITIS**

La rehabilitación bucodentaria mediante implantes (Figura 7.1) es hoy en día una técnica de resultados altamente predecibles. Por este motivo forma parte del abanico de alternativas en el tratamiento de los pacientes total o parcialmente desdentados. Un implante dental es una pieza artificial de titanio que se inserta en el hueso del maxilar para sustituir una raíz dentaria perdida. Es la base para colocar una prótesis o un diente artificial.

El ambiente alrededor del implante se denomina ambiente periimplantario

Tres son los tejidos implicados en el proceso que permite la oseointegración del implante dental: el epitelio, el tejido conectivo y el hueso.

El epitelio: Presenta un sistema de unión particularmente eficaz, a través de los desmosomas. El polo basal de las células epiteliales está anclado a la lámina basal y a través de ella al tejido conectivo subyacente, de forma que las fibrillas de anclaje se entremezclan con las fibras de colágeno y se produce un fuerte entrelazado fibrilar. La célula epitelial consigue un cierre aislante por medio de los hemidesmosomas de su superficie externa, y éstos son capaces de adherirse a cualquier superficie, orgánica e inorgánica, que encuentren a su alrededor. De esta forma se produce el sellado epitelial del epitelio de unión frente al diente o frente al implante. La unión epitelial puede establecerse también frente a las superficies rugosas, pero ésta siempre será mucho más débil. Por esto y con la intención de conseguir la mayor eficacia funcional posible, la superficie implantaria destinada a recibir el epitelio debe estar procesada de manera adecuada con un micro grabado que permita un sellado eficiente, que en el caso de los implantes es de suma trascendencia.

El tejido conectivo: Es el encargado de nutrir al epitelio. En él se encuentran plexos vasculares el plexo epitelio-conectivo (bajo el epitelio de la encía) y el plexo dentogingival (bajo el epitelio de unión del surco). El epitelio se nutre de estos plexos a través de la membrana basal. Se han realizado estudios sobre estos plexos a nivel periimplantario, encontrándolos presentes, si bien el plexo dentogingival, al carecer de la arteria periodontal, se nutre fundamentalmente de los plexos supraparióísticos. Por otra parte el tejido conectivo posee capacidad defensiva frente a las invasiones bacterianas, ya que en él se encuentran la primera y segunda líneas defensivas, la inmunidad específica e inespecífica.

El tejido óseo: Es un tejido conectivo que representa una serie de capacidades que permiten su adaptación frente a los requerimientos mecánicos. El hueso está formado por una matriz extracelular calcificada dentro de la cual encontramos diferentes tipos celulares: los osteoblastos que son los encargados de la secreción de la matriz orgánica del hueso y los osteoclastos, encargados de la reabsorción ósea. En las personas adultas, la masa ósea se mantiene por el equilibrio entre los procesos de reabsorción y secreción que realizan los osteoclastos y osteoblastos, respectivamente. La desregulación de este equilibrio genera la pérdida de masa ósea llevando a un estado patológico. En relación a los implantes dentales, los procesos de reabsorción y secreción tienen gran importancia para el éxito del tratamiento. En el procedimiento para colocar un implante dental se realiza una cavidad en el hueso maxilar o en la mandíbula, donde se activa el proceso de osteogénesis (formación de hueso), alrededor del implante, y las células osteoprogenitoras (los osteoblastos) deben migrar al sitio del implante, sintetizar y secretar la matriz extracelular.

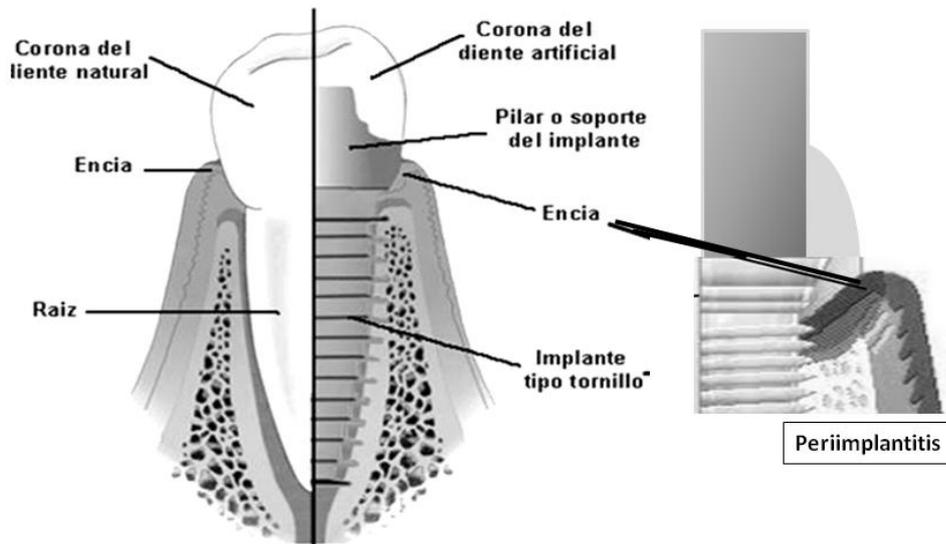
Además de la oseointegración uno de los primeros procesos importantes, después de colocado el implante, es la cicatrización que implica la re-epitelización en la cual están involucrados los procesos de proliferación, migración y diferenciación de las células del epitelio de la mucosa oral, llamados queratinocitos, desde los márgenes del tejido epitelial dañado. Debido a que la epidermis es una barrera contra las infecciones y mantiene la homeostasis del organismo, actualmente se están realizando avances científicos para mejorar la re-epitelización, en situaciones particulares biomédicas-odontológicas.

A diferencia de otros implantes en el organismo, los implantes bucales no están herméticamente cerrados pues se encuentran en contacto permanente con la cavidad bucal; la adherencia epitelial que se establece permite un intercambio y pasaje incluso de bacterias. Es evidente entonces, que la placa bacteriana desempeña un papel importante para la salud y la enfermedad. En torno a los implantes dentales; muchos de los fracasos de implantes dentales pueden deberse a la contaminación bacteriana del sitio de la inserción del implante, ocurriendo así lo que se llama periimplantitis (Figura 7.1). Se denomina enfermedad periimplantaria (o periimplantitis) a los cambios patológicos de tipo inflamatorio de los tejidos que rodean un implante sometido a carga. Para algunos autores es la complicación más frecuente en la implantología bucofacial.

Dentro del concepto de enfermedad periimplantaria se describen dos entidades:

- Mucositis: Cuadro clínico que se caracteriza por la aparición de cambios inflamatorios limitados a la mucosa periimplantaria que, con el tratamiento adecuado, es un proceso reversible
- Periimplantitis: Cuadro clínico en el que, junto a la reacción inflamatoria de la mucosa periimplantaria, coexiste una pérdida del soporte óseo del implante, evidenciada clínica y radiológicamente.

Las infecciones alrededor de los biomateriales son difíciles de tratar, probablemente debido a la formación de biofilm bacterianos resistentes a los antibióticos. La mayoría de los implantes infectados tienen que ser retirados.



**Figura 7.1.** A: Elemento dentario natural y elemento dentario con implante. B: Hueso con periimplantitis .

## SÍNDROME DE DOWN

La gametogénesis es un proceso meiótico que tiene la finalidad de producir células sexuales o gametos. En los seres humanos los gametos haploides normales poseen 23 cromosomas, 22 autosomas y un cromosoma sexual X o Y. Durante este proceso pueden ocurrir defectos que impiden la división correcta del material genético. Los resultados anormales pueden indicar Síndrome de Down, Trisomía 18, Síndrome de Turner, Síndrome de Klinefelter, Síndrome de Noonan, entre otros. Las consecuencias de estas gametogénesis defectuosas son múltiples alteraciones al momento del nacimiento que incluyen manifestaciones a nivel orofacial.

El Síndrome de Down (SD) es un trastorno genético causado por la presencia de una copia extra del cromosoma 21, o una parte del mismo, en lugar de los dos habituales (trisomía del par 21, *Hsa21*).

El cromosoma 21 contiene aproximadamente el 1% de la información genética de un individuo con algo más de 400 genes.

La mayor parte de las personas con SD (95%) deben el exceso cromosómico a un error durante la primera división meiótica, cuando los gametos, óvulos o espermatozoides, distribuyen sus cromosomas homólogos en un proceso reduccional. Esta variante se denomina, “trisomía libre” o regular. El error se debe en este caso a una disyunción incompleta del material genético de uno de los progenitores. Es decir que durante la meiosis I el par 21 de cromosomas no se divide quedando una célula con dos copias de cromosomas y otra célula sin ninguna copia del cromosoma.

Después de la trisomía libre, la causa más frecuente de aparición del exceso de material genético es la translocación. En esta variante el cromosoma 21 extra (o un fragmento del mismo) se encuentra “pegado” a otro cromosoma (frecuentemente a uno de los dos cromosomas del par 14), por lo cual el recuento genético arroja una cifra de 46 cromosomas en cada célula. En este caso no existe un problema con la disyunción cromosómica, pero uno de ellos porta un fragmento “extra” con los genes del cromosoma “translocado”. A efectos de información genética sigue tratándose de una trisomía 21 ya que se duplica la dotación

genética de ese cromosoma. La frecuencia de esta variante es aproximadamente de un 3% de todos los **SD**. La forma menos frecuente de trisomía 21 es la denominada “mosaico” (en torno al 2% de los casos). Esta mutación se produce tras la concepción, por lo que la trisomía no está presente en todas las células del individuo con **SD**, sino sólo en aquellas cuya estirpe procede de la primera célula mutada. El porcentaje de células afectadas puede abarcar desde unas pocas a casi todas, según el momento en que se haya producido la segregación anómala de los cromosomas homólogos.

Con respecto a las afecciones orofaciales, hay una gran diversidad, pero dentro de los rasgos comunes presentan hipoplasia del tercio medio de la cara, que se expresa con un maxilar superior pequeño incapaz de contener la lengua, esto sumado a la macroglosia (aumento de tamaño) y su hipotonía, toma una postura baja y adelantada.

La hipotonía de toda la musculatura y en especial de la orofacial, se manifiesta en una alteración de las funciones como respiración, fonación, deglución y masticación.

Presentan anomalías dentarias de tamaño: microdoncia (dientes de menor tamaño); anomalías de número: agenesia (ausencia de piezas dentarias); anomalías de estructura y forma: hipoplasias adamantinas, dientes conoides y molares bulbosos; y anomalías de erupción: erupción retardada y persistencia de temporarios.

Hay un aumento, que va creciendo con la edad, en la incidencia de caries y enfermedad periodontal, por diferentes factores como la inmunidad deprimida y la deficiente higiene bucal.

## CONCEPTOS ESENCIALES

- 📖 Ciclo celular
- 📖 Regulación del ciclo celular
- 📖 Mitosis
- 📖 Meiosis
- 📖 Apoptosis
- 📖 Proliferación celular y recombinación génica en bacterias
- 📖 Virus mecanismos de replicación

## BIBLIOGRAFÍA

- Alberts B y colaboradores. Introducción a la Biología Celular. Editorial Médica Panamericana. 2ª edición. Buenos Aires, 2006.
- Curtis H. Biología. Editorial Médica Panamericana. 7ª edición. Buenos Aires, 2008.
- Franch F, Luengo F, Bascones A. Evidencia microbiana de la periimplantitis, factores de riesgo coadyuvantes, diagnóstico y tratamiento según los protocolos científicos. Avances en periodoncia v.16 n.3. Madrid dic 2004. Interamericana. 2002.
- Liébana Ureña. Microbiología Oral. 2ª Edición. Editorial McGraw-Hill
- Sadava D y colaboradores. Vida. La ciencia de la Biología. Editorial Médica Panamericana. 8ª edición. Buenos Aires, 2009.
- Sánchez-Garcés Má, Gay-Escoda C. Periimplantitis. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2004;9 Suppl:S63-74.

# 8

## Procesos del Desarrollo

---

Los organismos multicelulares son, en general, un clon de células que descienden de una única célula original: el *óvulo fecundado o cigoto*; a partir del cual se desarrolla el embrión que se convertirá en un organismo adulto. El crecimiento puede continuar durante toda la vida en algunas especies, pero generalmente, alcanza un punto estable en la mayoría.

El desarrollo embrionario obedece a un plan genético que solo ha comenzado a entenderse en los últimos años. Muchos de estos conocimientos provinieron del estudio de organismos como la mosca de la fruta (*Drosophila melanogaster*), el gusano plano (*Caenorhabditis elegans*), las ranas, los erizos de mar y una planta con flor (*Arabidopsis thaliana*). Los genomas eucariotas son sorprendentemente similares y los principios celulares y moleculares que subyacen a su desarrollo también lo son; por lo cual el estudio de estos fenómenos en los organismos antes mencionados ayuda a comprender estos procesos en el hombre.

Existen dos conceptos básicos en los estudios del desarrollo embrionario: *a)* todas las células somáticas, excepto los gametos, contienen todos los genes presentes en el huevo fertilizado. Es decir que *todas las células de un organismo tienen el mismo genoma*, aunque las características observables de las mismas (fenotipo), sean diferentes; *b)* todos los cambios celulares durante el desarrollo y la diferenciación celular son el resultado de la *expresión diferencial* de los genes.

Por lo tanto, las células actúan bajo las mismas instrucciones genéticas, pero la expresión de los genes se determina por el momento y las condiciones del entorno en las que se encuentren las mismas. Como resultado de todos estos procesos se formarán los organismos multicelulares como el ser humano. En este último se pueden diferenciar 200 tipos celulares que se organizan formando los cuatro tejidos básicos y que constituirán los órganos y sistemas.

### ¿CÓMO SE APLICAN ESTOS CONOCIMIENTOS EN LA ODONTOLOGÍA?

*El estudio de las células embrionarias genera aportes científicos sustanciales para solucionar diferentes eventos del área de la salud como son los trasplantes de órganos y/o tejidos; o para comprender patologías complejas como las alteraciones del esmalte, las agenesias dentarias, entre otras. Las aplicaciones de las células embrionarias en Medicina y Odontología son incipientes, pero sin duda en futuro cercano previo debate ético de su implementación en los seres humanos, serán metodologías cotidianas en las Ciencias de la Salud.*

## DESARROLLO DENTAL

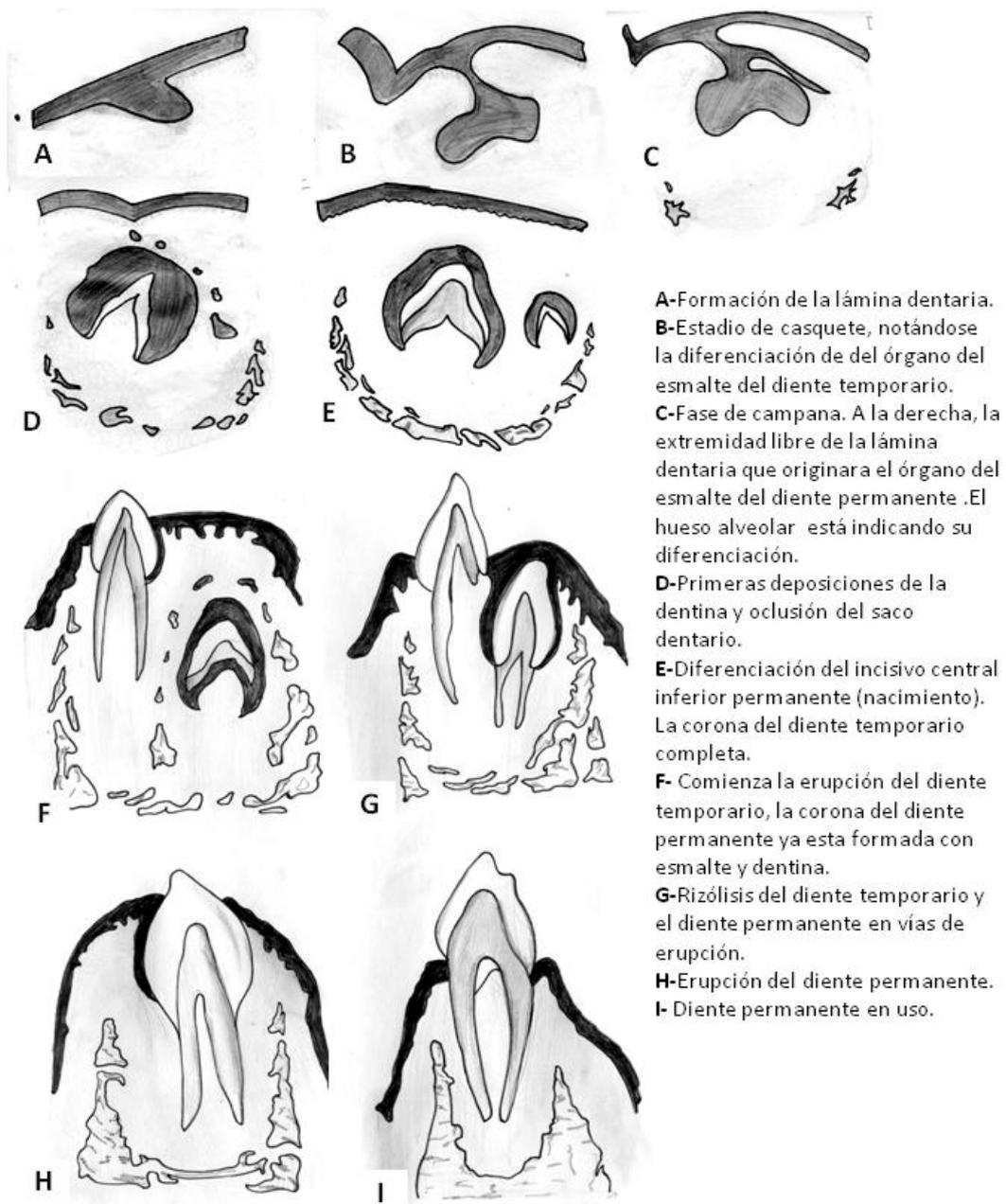
El desarrollo de los primeros dientes (temporales) comienza en la cuarta semana de vida intrauterina, en tanto el desarrollo de las raíces de los terceros molares se completa alrededor de los 20 años, por lo cual los elementos dentarios representan un largo período de tiempo en la vida de las personas.

A nivel celular-molecular, el desarrollo de los dientes se produce como resultado de una serie de interacciones que inducen eventos celulares entre el ectodermo y el mesénquima subyacente. Este proceso está genéticamente regulado pero es sensible a las modificaciones ambientales. Las aberraciones en las funciones de las células formadoras de los tejidos dentarios conducen a malformaciones morfológicas permanentes.

En el desarrollo embrionario buco-maxilo-facial participa un grupo de células pertenecientes a la cresta neural; éstas proliferan y migran para constituir poblaciones celulares denominadas ectomesenquimáticas, las cuales participan induciendo la formación de muchos tejidos de la cara y de las estructuras dentales.

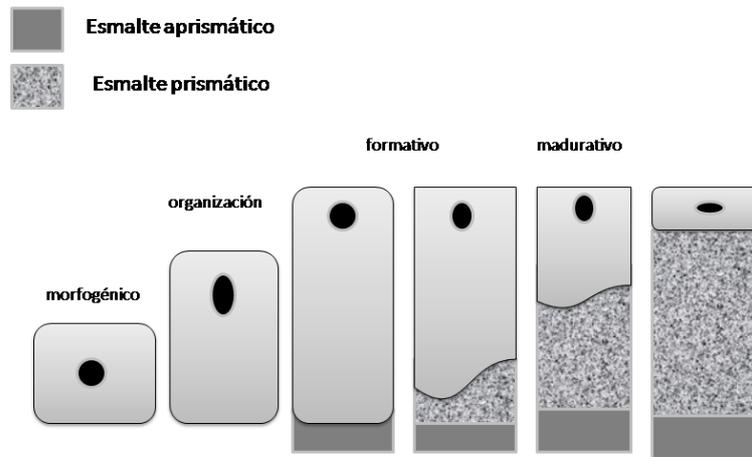
En la formación del diente se pueden establecer tres etapas características (Figura 8.1):

- a- una etapa proliferativa de las células epiteliales orales y las células mesenquimales adyacentes, conocido como estadio de *yema o brote*.
- b- a posterior y de modo gradual la yema epitelial adquiere una forma cóncava, e incrementando la densidad celular del ectomesénquima. Esta proliferación epitelial se asemeja a un casquete y, recibe el nombre de órgano dental u órgano del esmalte. La masa esférica de células ectomesenquimales condensadas, es denominada papila dental, y el ectomesénquima que limita la papila dental y que encapsula el órgano dentario se le llama folículo o saco dental. El órgano dental da lugar al esmalte, la papila dental a la dentina y la pulpa, y el folículo dental al cemento, ligamento periodontal y hueso alveolar adyacente. Las células situadas en el centro del órgano dental se mantienen unidas mediante uniones desmosomales.
- c- etapa de campana, en esta etapa el epitelio dental interno se pliega haciendo posible reconocer la forma del futuro patrón de la corona dentaria; las células del epitelio dental interno se elongan y diferencian en ameloblastos, que serán las células formadoras del esmalte.



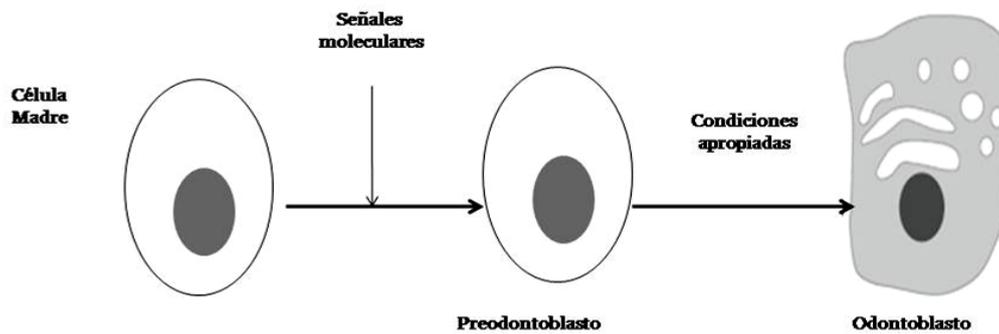
**Figura 8.1.** Esquema de las etapas del desarrollo dental

El esmalte es el tejido más exterior de los dientes de los vertebrados y el más duro del cuerpo de los vertebrados. Durante desarrollo de los dientes, derivados de las células de ectodermo, los ameloblastos generan el esmalte a través de la síntesis de una mezcla compleja de proteínas, que son secretadas al espacio extracelular. En la matriz extracelular las proteínas se autoensamblan para formar una matriz, que en conjunto con la hidroxiapatita forman un material duro y resistente al desgaste (Figura 8.2.).



**Figura 8.2.** Esquema de las etapas de formación de la amelogenesis

En tanto que la dentina mineralizada es sintetizada por los odontoblastos que se alinean en la pulpa dental y por debajo del esmalte y el cemento. La dentina, es suave y flexible y menos mineralizada que el esmalte, y es una especie de esponja atravesada por canales de una micra de ancho. Estos canales llamados "túbulos dentinarios," están ocupados por las prolongaciones de los odontoblastos, cuyo citoplasma subyace en el cuerpo del mismo en la interfaz dentina-pulpa. Fluidos dentinarios también están presentes en los túbulos. Los odontoblastos se forman a partir de células madre de la pulpa dental después de una diferenciación; proceso inducido por determinadas señales (moléculas químicas) (Figura 8.3.).



**Figura 8.3.** Esquema de la diferenciación del odontoblasto

Dentro de las alteraciones dentales genéticas y epigenéticas se pueden mencionar hipoplasia, hipocalcemia, amelogenesis imperfecta, dentinogenesis imperfecta, entre otras. La amelogenesis imperfecta es un trastorno del desarrollo dental en el cual los dientes están cubiertos con una capa de esmalte delgada que se forma de manera anormal. Se conoce que esta patología es de origen mayormente genético y se transmite de padres a hijos como un rasgo dominante. Eso significa que uno sólo necesita recibir el gen anormal de uno de los padres para adquirir la enfermedad.

La enfermedad se caracteriza porque el esmalte de los dientes es suave y delgado y los dientes presentan una coloración amarillenta (esto se debe a que la dentina se ve a través del esmalte por ser este translúcido), dañándose fácilmente; además es frecuente observar a la clínica cambios en el tamaño y la forma de los dientes. Tanto los dientes de leche (temporarios) como los permanentes resultan afectados.

La formación del esmalte ocurre en dos fases: elaboración de la matriz del esmalte y su mineralización. La perturbación del esmalte puede ser el resultado de una alteración en la formación de la matriz, lo que origina una cantidad insuficiente de ésta para que pueda ser mineralizada con normalidad. Al contrario, podría ocurrir que se formara una cantidad suficiente de matriz, pero que no se calcifique bien, debido a que en las fases finales de la calcificación exista la presencia de noxas que eliminaran el calcio de la estructura de la hidroxiapatita.

Por otra parte, en 1976 en una planta de fabricación de Seveso (Italia) se produjo la liberación de una nube tóxica de composición compleja, incluyendo cantidades importantes de dioxinas, que provocó víctimas mortales así como numerosas casos de intoxicación, que en el caso de mujeres embarazadas se tradujeron en abortos y malformaciones congénitas graves en los niños recién nacidos. Un estudio realizado en el año 2004 a personas que eran niños menores de 5 años cuando ocurrió el accidente, y de los cuales se conservaban congeladas muestras de suero (que se utilizó para ver las concentraciones de dioxina que presentaron en ese momento) relacionó la contaminación provocada por las dioxinas con malformaciones del esmalte dental. Las malformaciones encontradas se relacionaron también con casos de hipodoncia.

Por otra parte, la pérdida de tejido debido a un trauma, enfermedad o anomalías congénitas, como las anteriormente mencionadas, son un problema importante de cuidado de la salud en todo el mundo. Cuando esto ocurre en la región cráneo-facial, en general, produce alteraciones graves a nivel fisiológico y/o psicológico en los pacientes. Desde hace varios años se están realizando esfuerzos, a nivel de la reconstrucción oro-facial, focalizados en la ingeniería de tejidos.

La ingeniería de tejidos se desarrolló a partir de biomateriales y se refiere a la práctica de combinar andamios (células y moléculas biológicamente activas) para crear tejidos funcionales. El objetivo de la ingeniería de tejidos es recopilar ideas o teorías que restauren, mantengan o mejoren los tejidos dañados u órganos completos. La piel y los cartílagos artificiales son ejemplos de tejidos fabricados por ingeniería que, en algunos casos, ya han sido aprobados organizaciones de control gubernamentales pero que, sin embargo, tienen un uso limitado en pacientes humanos.

La medicina regenerativa es un campo amplio que incluye la ingeniería de tejidos, pero también incorpora la investigación sobre auto-curación, en la cual a través de material biológico extraño el cuerpo, se recrean células y reconstituyen tejidos y órganos. Los términos “ingeniería de tejidos” y “medicina regenerativa” han llegado a ser

intercambiables, ya que esta área intenta enfocarse en la terapia para enfermedades complejas crónicas.

En odontología la generación de dientes nuevos mediante células madre es una realidad factible en la práctica clínica odontológica a medio plazo. Progresos recientes en la viabilidad de células madre procedentes del ligamento periodontal, han permitido reparar y regenerar estructuras dentales como ligamentos periodontales y tejidos pulpares previamente dañados por una enfermedad.

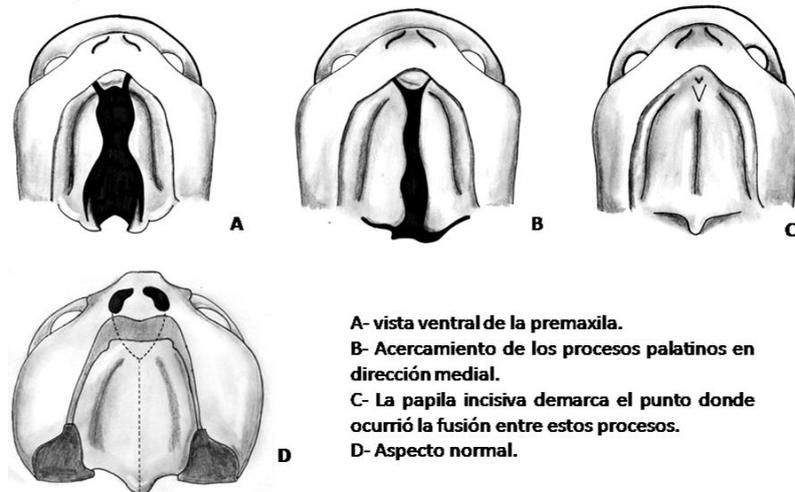
Para ello hay que reproducir el epitelio y las células mesenquimales que forman los esbozos embrionarios del diente a partir de cultivos de células madre. Los dientes temporarios (“de leche”) que pierden los niños durante su infancia pueden ser una fuente de células madre dentarias.

## **FISURA ORO-FACIAL**

La fisura oro-facial es una patología compleja que afecta a los pacientes en la funcionalidad de su cavidad bucal y en el impacto negativamente en aspectos psicológicos y de imagen social.

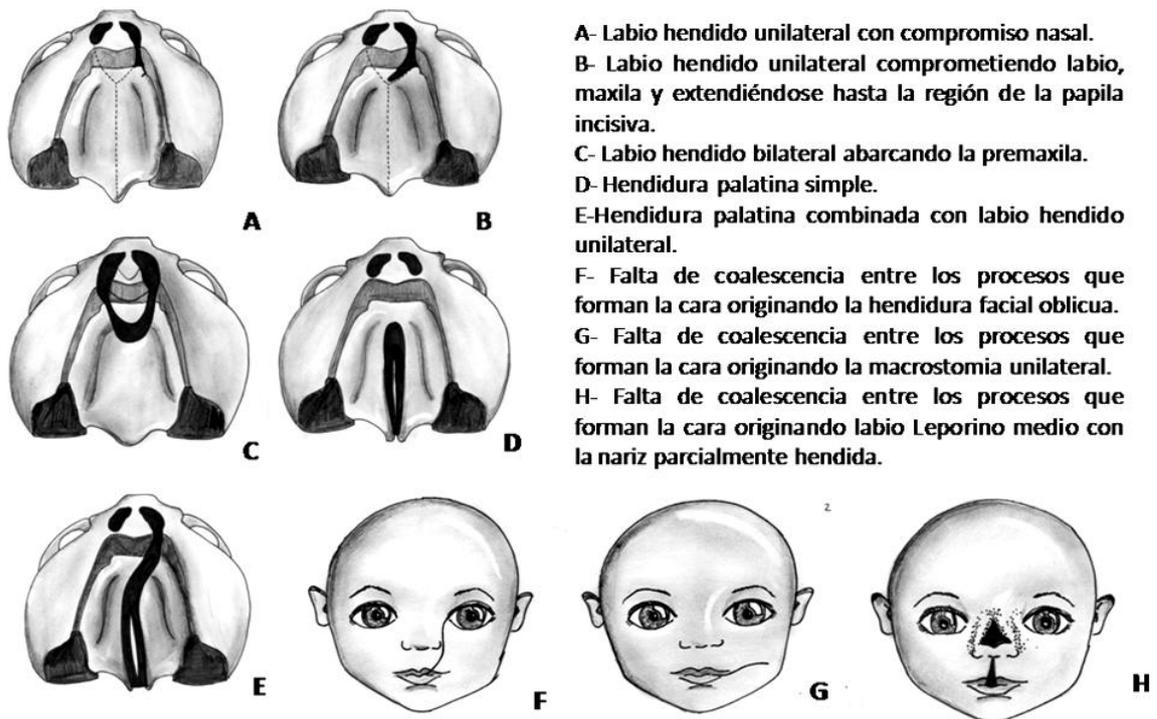
Las fisuras oro-faciales constituyen una de las malformaciones congénitas más frecuentes, variando según regiones geográficas y características étnicas. En América del Sur se estima una frecuencia de fisuras orales de labio y/o palatinas de 1 por 1000 nacimientos.

La fisura palatina o paladar hendido es un defecto congénito o de nacimiento similar, en el cual el paladar del bebé (el techo de la boca) no se forma por completo y tiene una abertura. Esos defectos se conocen con el nombre de fisuras orales y faciales (Figura 8.4 y 8.5). Estas fisuras pueden deberse a: a) *factores genéticos*: por alteración de genes relacionados al desarrollo de áreas embrionarias especiales o relacionados con el período de formación de la arcada palatina, como son los que codifican para los factores de crecimiento  $\alpha$ ,  $\beta$ ; por alteración indirecta de la función biológica de genes como los que codifican el receptor del ácido retinoico o fólico; por alteración de genes homeóticos como MSX-1 y MSX-2; b) *factores ambientales*: que pueden ser físicos (condiciones climatológicas como temperaturas bajas durante el primer trimestre de gestación); químicos como el uso de medicamentos (diazepan, fenitoína, tabletas anticonceptivas); c) *factores psico-bio-sociales*: hábito de fumar de los padres, abortos anteriores, proximidad de residencia de los progenitores a basureros, agroquímicos y/o industrias.



A- vista ventral de la premaxila.  
 B- Acercamiento de los procesos palatinos en dirección medial.  
 C- La papila incisiva demarca el punto donde ocurrió la fusión entre estos procesos.  
 D- Aspecto normal.

**Figura 8.4.** Formación normal de la maxila



A- Labio hendido unilateral con compromiso nasal.  
 B- Labio hendido unilateral comprometiendo labio, maxila y extendiéndose hasta la región de la papila incisiva.  
 C- Labio hendido bilateral abarcando la premaxila.  
 D- Hendidura palatina simple.  
 E- Hendidura palatina combinada con labio hendido unilateral.  
 F- Falta de coalescencia entre los procesos que forman la cara originando la hendidura facial oblicua.  
 G- Falta de coalescencia entre los procesos que forman la cara originando la macrostomia unilateral.  
 H- Falta de coalescencia entre los procesos que forman la cara originando labio Leporino medio con la nariz parcialmente hendida.

**Figura 8.5.** Tipo de fisuras oro-faciales

## **TALIDOMIDA**

Por primera vez a finales de la década de los 50, la talidomida se recetó como sustancia activa sedante con el nombre de Contergan (esta fue la marca introducida en el mercado por la empresa alemana Chemie Grünenthal). En Europa, África, Japón, Australia y Canadá aprobaron su uso en el tratamiento de la ansiedad, el insomnio, las náuseas y los vómitos matutinos en mujeres embarazadas.

Las madres, que en el primer trimestre de la gestación consumieron este nuevo hipnosedante, al que se atribuía mayor seguridad que a los barbitúricos, dieron lugar al nacimiento de niños con extremidades incompletas, sobre todo en las partes proximales.

Esta droga, con capacidad para atravesar la membrana placentaria, al actuar cuando los brazos y las piernas del embrión comienzan a formarse, dio lugar a diversas deformidades en las extremidades, pero de un patrón fácilmente reconocible, la focomelia, que consiste en la ausencia de la mayor parte de brazos o piernas y la presencia de manos o pies en formas de aletas que se extienden directamente desde los hombros o la pelvis. La deformidad de los bebés afectados casi siempre ocurría a ambos lados y, a menudo, tenían este patrón de desarrollo anómalo tanto en los brazos como en las piernas.

## **EL SÍNDROME DE ALCOHOLISMO FETAL**

Este síndrome se caracteriza porque quien lo padece presenta problemas físicos, mentales y de crecimiento que se pueden presentar en un bebé cuando la madre toma alcohol durante el embarazo. El consumo o abuso del alcohol durante el embarazo puede ocasionar los mismos riesgos del consumo de alcohol en general; sin embargo, plantea riesgos adicionales para el feto. Cuando una mujer embarazada toma alcohol, éste atraviesa fácilmente la placenta hacia el feto. Debido a esto, el consumo de alcohol le puede causar daño al desarrollo del bebé. Una mujer embarazada que consuma cualquier cantidad de alcohol está en riesgo, ya que aún no se ha establecido ningún nivel de "seguridad" con el consumo de esta bebida durante el embarazo. Sin embargo, las cantidades mayores parecen incrementar los problemas. El consumo excesivo de alcohol es más dañino que tomar pequeñas cantidades de esta bebida. El momento del consumo de alcohol durante el embarazo también es importante y parece ser más dañino durante el primer trimestre. Sin embargo, tomar alcohol en cualquier momento del embarazo puede ser dañino.

Un bebé con síndrome de alcoholismo fetal puede tener los siguientes síntomas:

- \* Crecimiento deficiente mientras el bebé está en el útero y después de nacer.
- \* Disminución del tono muscular y mala coordinación.
- \* Retraso en el desarrollo y problemas funcionales significativos en tres o más áreas mayores: pensamiento, lenguaje, movimiento o habilidades sociales (como se espera para la edad del bebé).
- \* Defectos cardíacos como la comunicación interventricular o la comunicación interauricular.
- \* Problemas estructurales con la cara: ojos pequeños y rasgados con pliegues epicánticos grandes cabeza pequeña maxilar superior pequeño labio superior liso y delgado surco nasolabial liso.

## **CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LAS CÉLULAS DE LOS TEJIDOS BÁSICOS DEL CUERPO HUMANO**

Los tejidos del organismo humano presentan básicamente dos tipos celulares a) las llamadas células somáticas, las cuales son células diploides ( $2n$ ) que en definitiva son las que permiten realizar las distintas funciones del organismo, tal como vimos al estudiar los diferentes tejidos y b) las células sexuales o gametas que son el óvulo (en las mujeres) y el espermatozoide (en el varón). Estas son células haploides ( $n$ ) son el resultado final de la meiosis, se originan en órganos del sistema reproductor, llamados gónadas: el ovario (en las mujeres) y el testículo (en los varones).

El cuerpo del ser humano, al igual que el de todo organismo complejo multicelular, está constituido por una variedad de células especializadas. Aunque estas células se asemejan en gran medida a los organismos unicelulares en sus requisitos, difieren de éstos en que se desarrollan y funcionan como un todo organizado. En el ser humano pueden diferenciarse unos 200 tipos celulares. Sin embargo esta gran variedad celular se origina, como vimos, de una única célula: el huevo o cigoto, que se forma por la unión de una célula femenina, el óvulo, y una célula masculina, el espermatozoide. Las divisiones sucesivas del cigoto llevarán a la formación de diferentes tipos celulares diferenciados y especializados que se agruparán para formar los tejidos. Las células presentan características estructurales y funcionales que están en estrecha relación con la función del tejido al que pertenecen, es por eso que no las estudiamos como entidades aisladas sino como formando parte de un todo, es decir en el contexto de los tejidos.

### **CÉLULAS DEL TEJIDO EPITELIAL**

El tejido epitelial está compuesto por células que recubren las superficies externas del cuerpo y revisten las cavidades internas cerradas del mismo (incluso el aparato cardiovascular) y las que comunican con el exterior (aparatos digestivo, respiratorio y genitourinario). Además forma la porción secretora de las glándulas (llamada parénquima) y sus conductos excretores. Existen también células epiteliales especializadas que funcionan como receptores sensoriales (en olfato, gusto, oído y visión).

El epitelio está compuesto por células muy cercanas entre sí, con escasa o casi nula sustancia intercelular; las células se adhieren por medio de moléculas de adhesión célula-célula específicas, que forman las uniones intercelulares especializadas. Es avascular, es decir no tiene vasos sanguíneos, por lo tanto los epitelios crecen sobre un tejido subyacente rico en vasos (el tejido conectivo), al que se conectan por una capa extracelular de sostén, llamada membrana basal, que es una estructura visible al MO sólo con técnicas de coloración específicas.

Los epitelios son muy diferentes en su constitución, en relación con las diferentes funciones que cumplen. Así encontramos los epitelios llamados de revestimiento y los epitelios glandulares (Figura 8.6. y 8.7.).

### **Epitelios de revestimiento**

Los epitelios se denominan de revestimiento cuando recubren las superficies libres del organismo, tanto las externas (la piel) como las internas (órganos huecos, vasos sanguíneos).

La cantidad de capas que lo constituyen como así también las formas celulares y la presencia o ausencia de queratina (es una proteína), en los órganos que recubren, está en estrecha relación con la función de los mismos.

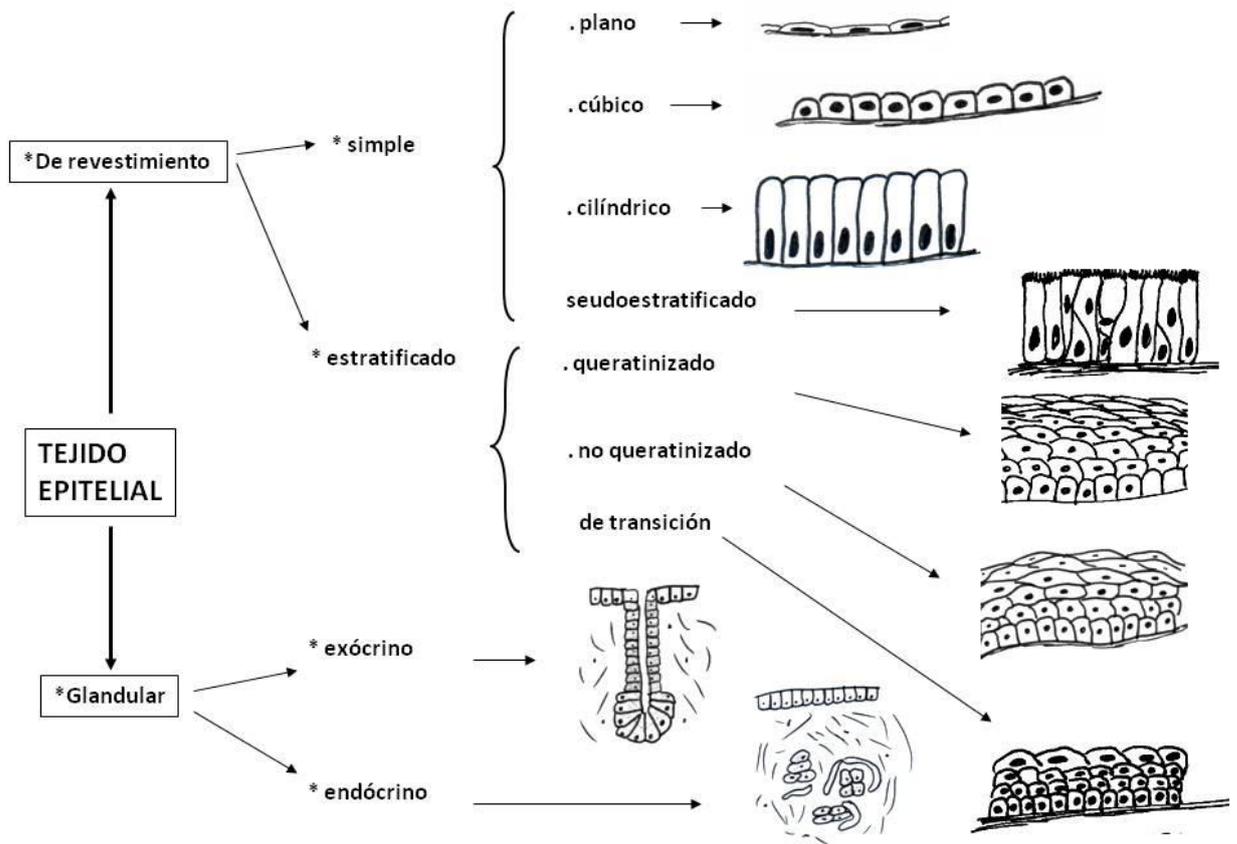
Los epitelios de revestimiento varían en la forma de sus células (que pueden ser planas, cúbicas o cilíndricas), y en el número de capas celulares en que se organizan (una capa en los epitelios llamados simples y varias capas en los epitelios estratificados).

*Los epitelios simples* tienen una sola capa de células. Se encuentran recubriendo cavidades internas del organismo. Por ejemplo el epitelio que recubre el intestino delgado es de tipo cilíndrico simple, y está especializado en la absorción.

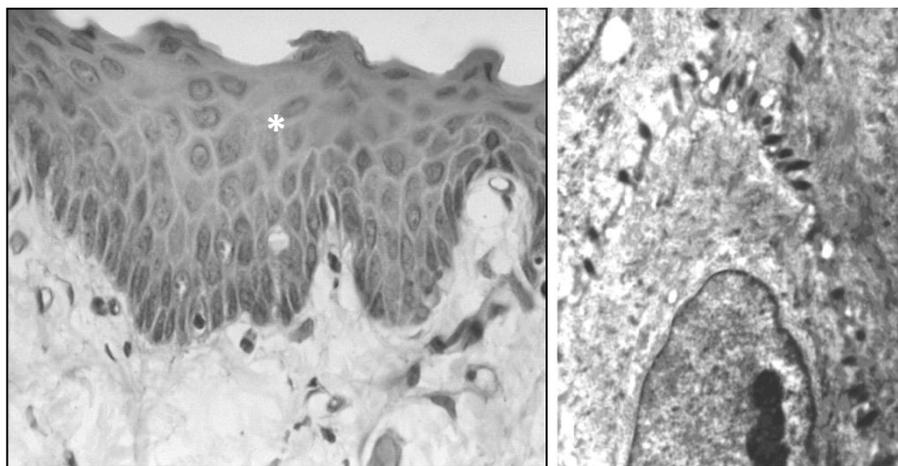
*Los epitelios estratificados* están compuestos por varias capas de células. En estos epitelios solo apoyan sobre la membrana basal las células de la capa más profunda (capa basal). En las regiones donde la superficie está seca o sujeta a abrasión mecánica, las capas más externas del epitelio se llenan de queratina (es una proteína), en este caso el epitelio se dice que es queratinizado y las capas queratinizadas se eliminan y reemplazan constantemente.; es el caso del epitelio de la piel. En otras zonas el epitelio plano estratificado es húmedo y las células son eliminadas sin queratinizar. Por ejemplo el esófago está recubierto por un epitelio no queratinizado, debido a que es un órgano de paso que conduce los alimentos y líquidos hacia el estómago. También la mucosa yugal (carrillo) presenta este tipo de epitelio.

### **Epitelios glandulares.**

Los epitelios glandulares son células o conjuntos de células cuya función es la secreción y constituyen las glándulas. Éstas pueden ser: exócrinas, cuando liberan sus productos de secreción al exterior (una superficie externa o interna del organismo) por medio de un sistema de conductos; o endócrinas, cuando liberan el producto de secreción a la sangre.



**Figura 8.6.** Clasificación del tejido epitelial



**Figura 8.7.** Tejido epitelial estratificado (\*)-imagen izquierda, microscopía óptica X400-; Célula epitelial del estrato espinoso-imagen derecha, microscopía electrónica de transmisión.

## CÉLULAS DEL TEJIDO CONECTIVO (O CONJUNTIVO)

Los tejidos conectivos comprenden un grupo diverso de tejidos, que realizan variadas y diferentes funciones. Aportan material estructural, sirven de apoyo a los órganos (por eso se denomina también tejido de sostén), forman el material de relleno para espacios que de otro modo permanecerían desocupados, proveen al organismo de una cubierta aislante (grasa) que sirve para almacenamiento de futuro material energético y juegan un papel vital en los mecanismos orgánicos de defensa. Algunas de estas funciones pertenecen al tejido conectivo ordinario, mientras otras son realizadas por tejidos conectivos especializados (Figura 8.9.).

El tejido conectivo forma una capa coherente entre el sistema de vasos sanguíneos y todos los epitelios; todo intercambio de sustancias se realiza a través de él, de tal manera que se considera como el medio interno del organismo.

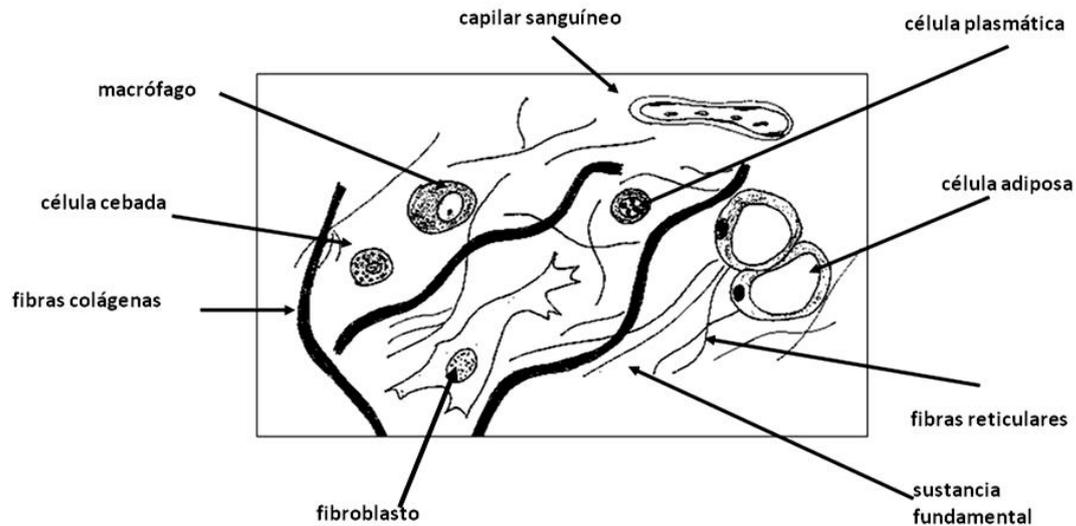
El tejido conjuntivo está compuesto por diversos tipos de células separadas por cantidades variables de sustancia intercelular. Esta sustancia intercelular se compone de fibras, incluidas en una matriz amorfa llamada sustancia fundamental. Las diferentes funciones de los tejidos conectivos son el resultado de los diferentes tipos de células que hay en el tejido y de las características de la sustancia fundamental en la matriz extracelular.

Los fibroblastos son las *células* más abundantes del tejido conectivo. Elaboran los precursores de las fibras colágenas, reticulares y elásticas, propias del tejido conectivo y que representan la sustancia intercelular forme. Además producen los carbohidratos complejos de la sustancia fundamental amorfa y mantienen estas sustancias extracelulares en continua remoción y renovación.

La sustancia intercelular forme del tejido conectivo, consta de distintos tipos de *fibras* de colágeno, reticulares y elásticas. La sustancia intercelular amorfa, la *sustancia fundamental*, ocupa el espacio que hay entre las fibras y las células. Está constituida por gran cantidad de agua y de manera predominante encontramos proteoglicanos, que son macromoléculas muy grandes formadas por la unión covalente de una proteína central a glucosaminoglucanos (GAGs).

Los diferentes tipos de fibras, células y la matriz amorfa se encuentran en cantidades variables y de acuerdo a ello es posible diferenciar variedades del tejido conectivo: por ejemplo el tejido conectivo laxo que tiene mayor cantidad de células y menor proporción de fibras (la pulpa dental puede considerarse como tal); tejido conectivo denso que tiene mayor proporción de fibras (como en el ligamento periodontal que une el elemento dentario al hueso alveolar).

Existen además ciertas formas muy especializadas de tejido conectivo: el tejido adiposo, el cartílago, el hueso, la sangre y el tejido linfático.

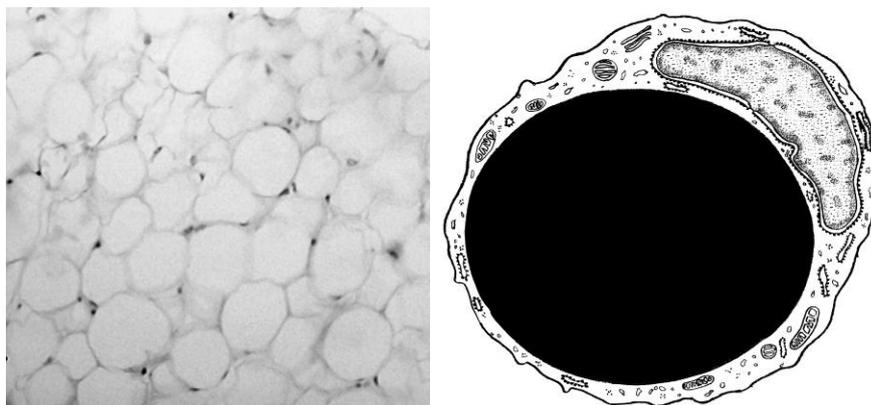


**Figura 8.8.** Esquema tejido conectivo.

### Tejido adiposo

El tejido adiposo es una forma de tejido conectivo especializado en el almacenamiento de lípidos. Es el principal reservorio de energía del cuerpo. Es considerado además, como un órgano difuso de gran actividad metabólica (Figura 8.9.).

Las células que lo constituyen se llaman células grasas o adipocitos que funcionan como los contenedores para el depósito de grasa. El organismo tiene una capacidad limitada para acumular carbohidratos y proteínas por lo tanto los adipocitos constituyen el depósito del exceso de calorías nutricionales, que no se utilizan de inmediato en el metabolismo u otra actividad.

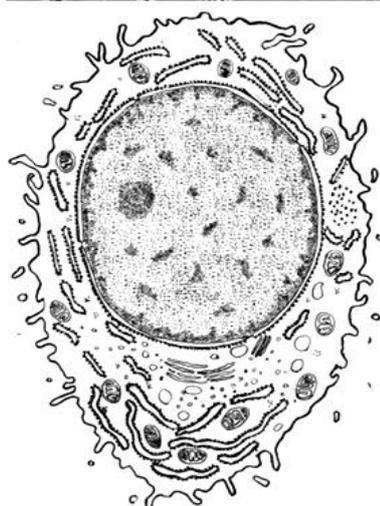
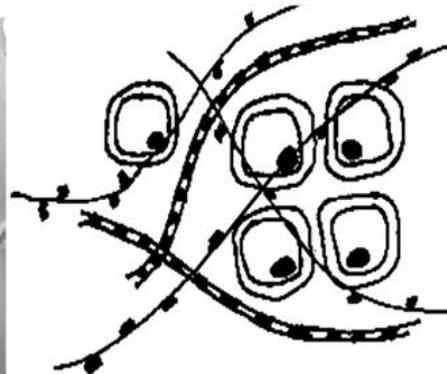
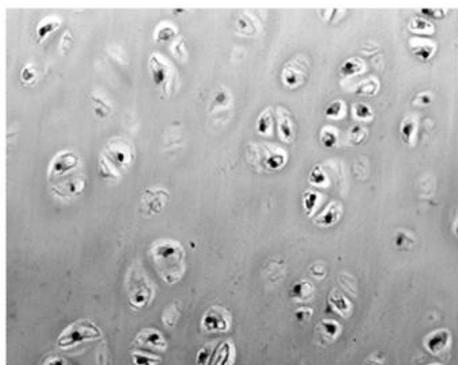


**Figura 8.9.** Der. Tejido adiposo observado al MO (aumento 200); Izq. Esquema de una célula de tejido adiposo observada al MET

## Tejido cartilaginoso

El tejido cartilaginoso está adaptado para servir de soporte. Es una forma especializada de tejido conjuntivo que está compuesto por células y sustancia intercelular constituida por fibras y sustancia fundamental. Esta última presenta propiedades físicas que son las que le dan al cartílago la propiedad de poder soportar presiones considerables y fuerzas que tiendan a rasgarlo. Las fibras y el colágeno contenidos en la sustancia fundamental le dan elasticidad y resistencia a la tensión. Las células características durante el periodo de formación del cartílago son los condroblastos, mientras que en el cartílago maduro se encuentran los condrocitos que están aisladas en pequeños espacios o lagunas (*condroplastos*) de la matriz extracelular. Los condrocitos se activan para secretar el colágeno de la sustancia forme y los glucosaminoglicanos y proteoglucanos de la matriz amorfa.

Este tejido carece de nervios e irrigación propia. Los nutrientes le son provistos por imbibición desde los vasos sanguíneos de los tejidos adyacentes. Aunque es relativamente rígida, la matriz tiene un alto contenido de agua y gran permeabilidad (Figura 8.10.).



*Arriba Der:* Esquema de la estructura del cartilago de tipo hialino. *Arriba Izq:* Cartilago hialino de la tráquea observado al MO (H/E, aumento 200). *Abajo:* Esquema de condrocito observado al MET.

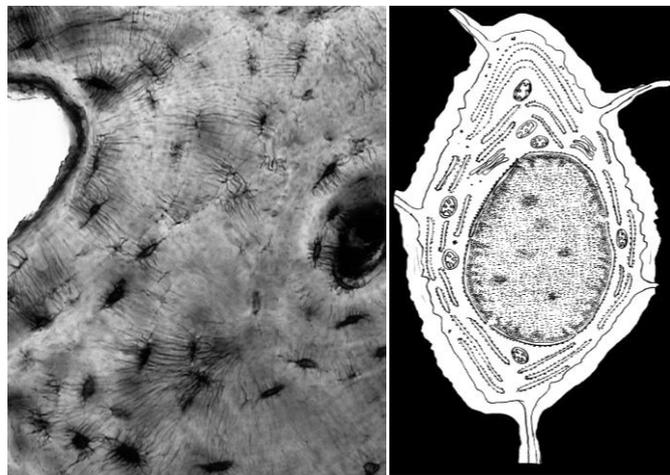
**Figura 8.10.** Tejido cartilaginoso.

## Tejido óseo

Las funciones del tejido óseo son las de sostén del cuerpo, lugar de inserción de los músculos, protección del sistema nervioso central y vísceras torácicas, además de regular el metabolismo del calcio y fósforo en sangre.

En el hueso compacto la sustancia intercelular está mineralizada. Esta matriz ósea intercelular está compuesta por una sustancia orgánica en la que predominan las fibras de colágeno impregnada de sales inorgánicas, que le confieren rigidez lo cual le da dureza y resistencia al hueso. El mineral es fosfato de calcio; en virtud del contenido mineral, el tejido óseo también sirve como sitio de depósito de calcio y fósforo. Tanto el calcio como el fosfato pueden ser movilizados de la matriz ósea y captados por la sangre según sea necesario para mantener las concentraciones adecuadas en todo el organismo. Por lo tanto el tejido óseo, además de sostén y protección tiene como papel secundario intervenir en la homeostasis de la calcemia (concentración de calcio en sangre).

Las células encargadas de las síntesis de las fibras y sustancia fundamental son los osteoblastos. Los osteocitos, son el principal componente celular del hueso maduro. Se encuentran ubicados en lagunas óseas (osteoplastos) de la matriz extracelular. Los osteoclastos son otro tipo celular del tejido óseo que se encuentran frecuentemente en depresiones de la superficie del hueso. Una vez alcanzada la masa ósea máxima el mantenimiento de la misma depende de un complejo y equilibrado proceso de remodelación ósea, con sus dos fases fundamentales: la resorción ósea, comandada por los osteoclastos, y la formación y depósito de matriz extracelular ósea, llevada a cabo por los osteoblastos. La red de osteocitos provee el entorno adecuado que permite al hueso determinar los requerimientos locales de aumento y reducción de su masa (Figura 8.11.).



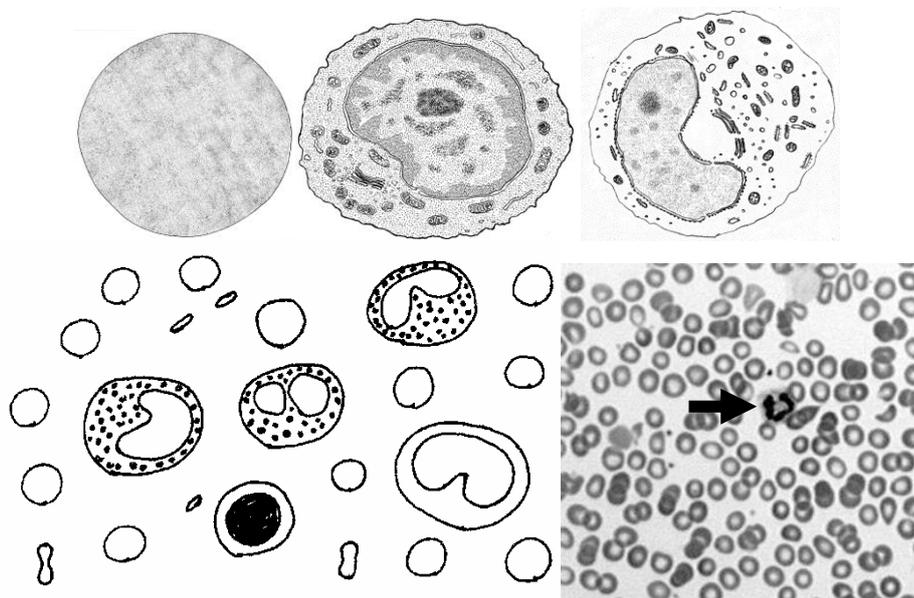
**Figura 8.11.** Tejido óseo. *Der:* Corte por desgaste, microscopía óptica, X200. *Izq:* Esquema de osteocito observado al Microscopio Electrónico de Transmisión.

## Tejido sanguíneo

La sangre se considera un tejido conectivo fluido, ya que está compuesto por elementos formes y una sustancia intercelular carente de fibras y líquida, llamada plasma sanguíneo.

En los mamíferos la mayor cantidad de los elementos formes de la sangre está representada por células anucleadas (eritrocitos) y por fragmentos celulares (plaquetas). Las células con núcleo son las menos abundantes y están representadas por los leucocitos que cumplen con sus funciones fuera del torrente sanguíneo utilizando la sangre como vehículo para su diseminación a otros órganos y tejidos.

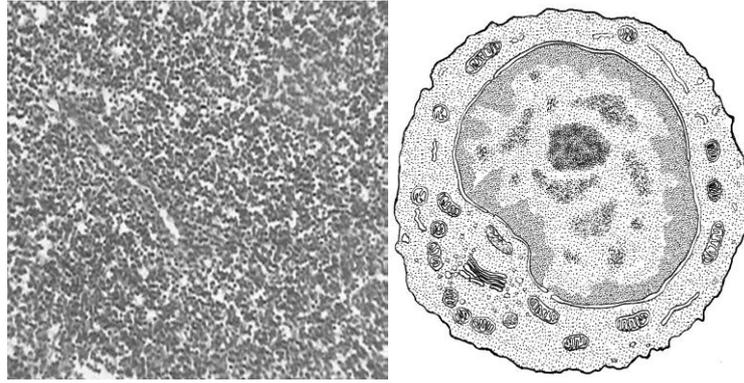
La función de los eritrocitos es llevar  $O_2$  de los pulmones a los tejidos y  $CO_2$  en dirección contraria. Esta función es llevada cabo por la hemoglobina. Los leucocitos o glóbulos blancos en general tienen funciones de defensa. Las plaquetas intervienen en la coagulación sanguínea (Figura 8.12.).



**Figura 8.12.** Arriba. Esquema de tipos celulares del tejido sanguíneo observados (*Izq*: eritrocito; *Medio*: linfocito; *Der*: monocito). Abajo *Izq.*: Esquema de tejido sanguíneo donde se observan los diferentes tipos celulares. Abajo *Der.*: Preparado de Sangre teñido con Giemsa donde se observan eritrocitos y un leucocito-flecha- (X 200).

## Tejido linfoide

El tejido linfoide se puede definir como un tejido conectivo reticular en el cual los linfocitos representan la mayor parte de las células. Los grupos de linfocitos adoptan distintas estructuras y funciones. Los tejidos y órganos linfoide principales o primarios, comprenden la médula ósea y el timo y esta denominación se aplica a los tejidos y órganos linfoides donde tiene lugar la maduración de las células madre linfocitarias a linfocitos B y linfocitos T (de la médula ósea y el timo respectivamente). Los órganos y tejidos secundarios son las partes del sistema inmunológico donde tienen lugar las reacciones inmunes, e incluyen los ganglios linfáticos, el bazo y varias agrupaciones de tejido linfático asociado a las mucosas (=MALT) (Figura 8.13.).



**Figura 8.13.** *Izq.:* Ganglio linfático de rata observado a microscopía óptica (X 100). *Der.:* Esquema de linfocito visto con Microscopía Electrónica de Transmisión.

## **CÉLULAS DEL TEJIDO MUSCULAR**

Los movimientos voluntarios del cuerpo, como un todo, y el mantenimiento de la postura es el resultante de las contracciones de los músculos fijados al esqueleto. La contracción muscular también es responsable de los latidos del corazón, de la respiración, de la vasoconstricción, de los movimientos peristálticos intestinales, del vaciamiento de la vejiga, de la expulsión del feto del útero y otros procesos vitales.

El tejido muscular está constituido por células alargadas llamadas fibras musculares especializadas en la contracción. Las células musculares están diferenciadas y tienen características tan peculiares que sus componentes han recibido nombres especiales: la membrana plasmática se llama sarcolema; el citoplasma, sarcoplasma; el retículo endoplasmático liso, retículo sarcoplásmico y las mitocondrias, sarcosomas. De acuerdo con sus características morfológicas y funcionales podemos distinguir en los mamíferos tres tipos de músculos: músculo estriado esquelético, músculo estriado cardíaco, músculo liso (Figura 8.14.).

### **Músculo estriado esquelético**

El tejido muscular estriado esquelético forma la musculatura somática y es el más abundante en los cuerpos de los vertebrados. Forma los músculos de contracción rápida, vigorosa y sujeta a control voluntario. Se insertan en el esqueleto y permiten su movimiento.

Las fibras musculares esqueléticas están ricamente inervadas por neuronas motoras, cuyos cuerpos celulares se ubican en la médula espinal o tronco del encéfalo. Los axones de estas neuronas se ramifican conforme se acercan al músculo y dan origen a ramificaciones terminales que finalizan sobre fibras musculares individuales.

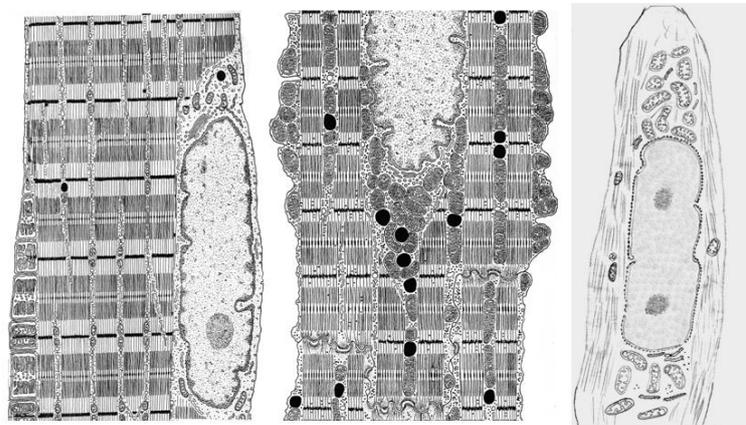
La regeneración del músculo esquelético es limitada y está relacionada con un grupo de células llamadas células satélites.

### **Músculo estriado cardíaco.**

El músculo estriado cardíaco forma parte de la estructura del corazón (miocardio), es el único lugar del organismo en que se encuentra. Comparte características con el músculo esquelético y el liso, pues sus fibras son estriadas pero es de contracción involuntaria. Su contracción no requiere estimulación externa, sino que es automática y espontánea.

### **Músculo liso.**

Este tipo muscular se encuentra ampliamente distribuido por todo el organismo, jugando un papel esencial en el funcionamiento de los órganos. Constituye la fracción contráctil de las paredes de los vasos sanguíneos y de las vísceras huecas, como tracto digestivo, respiratorio, urinario y reproductor. También se encuentra en la piel, donde forman pequeñas masas musculares en contacto con los folículos pilosos, en el iris y cuerpo ciliar del ojo, en el tejido eréctil del clítoris y del pene y en el estroma del ovario y la próstata.



**Figura 8.14.** Esquema de células musculares como se verían al microscopio electrónico de transmisión. *Izq.:* Célula muscular estriada. *Media.:* Célula muscular cardíaca. *Der.:* Célula muscular lisa.

## **CÉLULAS DEL TEJIDO NERVIOSO**

El tejido nervioso es muy importante dentro del organismo ya que cumple la función de conducir estímulos. Está disperso por el organismo inter enlazándose y formando una red de comunicaciones que constituyen el sistema nervioso (Figura 8.15.).

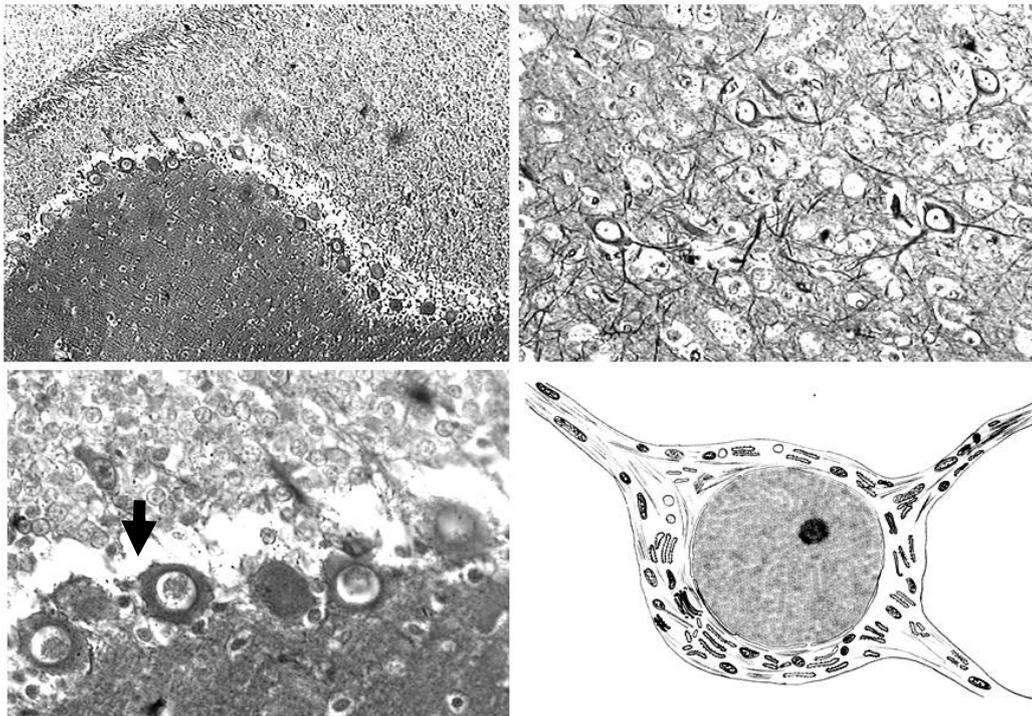
Presenta dos tipos celulares básicos: las células nerviosas o neuronas, altamente especializadas para reaccionar ante los estímulos y para conducir la excitación desde una región del organismo a otra, y las células de sostén o neuroglia.

Las unidades funcionales del tejido nervioso son las neuronas. Las mismas presentan una morfología compleja, pero básicamente poseen: un cuerpo celular, prolongaciones múltiples llamadas dendritas y el axón, que es una prolongación única especializada en transmitir impulsos. Las dendritas son prolongaciones citoplasmáticas cortas que se ramifican y están especializadas en recibir estímulos del medio ambiente. En el interior de las dendritas se observan neurofilamentos y microtúbulos.

Además de las neuronas, que son las células menos abundantes en el tejido nervioso, encontramos otros tipos de células: las células de la glía o neuroglia, cuya función es la de nutrición, sostén y defensa de las neuronas.

El tejido nervioso permite que el organismo pueda cumplir con la importante función de comunicación. Esta se realiza gracias a la capacidad para reaccionar ante diversos estímulos y transmitir los impulsos de una región a otra.

La comunicación entre neuronas o entre éstas y los órganos efectores se realizan en puntos específicos llamados sinapsis. En estos puntos los impulsos nerviosos son transferidos directamente a otras células bien por transmisores químicos, bien por acoplamiento eléctricos. Los axones terminales de algunas neuronas tales como las del hipotálamo, pueden secretar péptidos u otras sustancias directamente al torrente sanguíneo y actuar así como tejidos endócrinos. Estas neuronas ejercen su influencia sobre células que no están en contacto con ellas.



**Figura 8.15.** *Arriba Izq.:* Preparado de cerebelo (microscopía óptica, X100). *Arriba Der.:* Detalle de célula de Purkinje, neuronas características del cerebelo (microscopía óptica, X400). *Abajo Izq.:* Preparado de cerebro donde se observan las neuronas –flecha- (microscopía óptica, X200); *Abajo Der.:* Esquema de neurona al MET.

## **CÉLULAS DE LOS TEJIDOS DENTARIOS**

Los elementos dentarios están compuestos por varias capas de tejidos altamente especializados. Los dientes están formados por tres tejidos especializados: esmalte, cemento y dentina

### **Esmalte**

El esmalte es la sustancia más dura de todo el organismo; el 96% a 98% de su masa es hidroxiapatita. El esmalte maduro contiene muy poco material orgánico (0.36-2%). A pesar de su dureza, el esmalte puede descalcificarse por la acción de las bacterias productoras de ácido que actúan sobre los alimentos atrapados sobre la superficie dentaria. Este es el fundamento para la iniciación del proceso de caries dental. El flúor añadido al complejo de hidroxiapatita torna al esmalte más resistente a la desmineralización por ataque ácido.

Los ameloblastos son las células cilíndricas que producen el esmalte. Los ameloblastos se degeneran una vez que el esmalte está completamente formado, más o menos para el momento en que el diente hace erupción a través de la encía. Por lo tanto el esmalte de un diente que ha hecho erupción carece de células y prolongaciones celulares, pero esto no significa que es un tejido estático. Sobre el esmalte actúan sustancias de la saliva, la secreción de las glándulas salivales, que son indispensables para su mantenimiento.

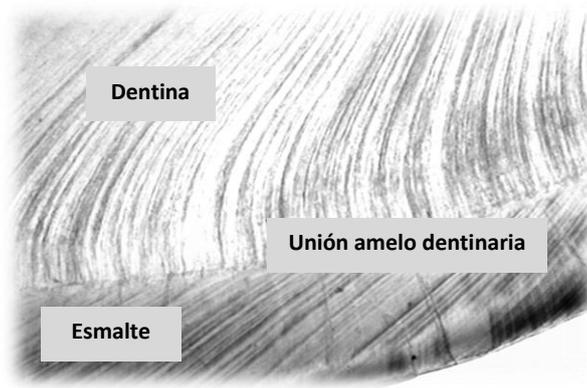
### **Cemento**

La raíz es la parte del diente que está insertada en el alvéolo de los huesos maxilares. El cemento es un tejido conectivo mineralizado, que cubre la dentina, aunque solo en la porción radicular. Tiene como función principal anclar las fibras del ligamento periodontal a la raíz del diente. El cemento es similar al hueso ya que su dureza y composición química son similares. Está formado por cementoblastos y cementocitos, que son células muy parecidas a los osteoblastos y osteocitos. La matriz extracelular del cemento contiene aproximadamente: 46 a 50% de materia orgánica, 22% de materia inorgánica y 32% de agua. Las lagunas y los canalículos del cemento contienen los cementocitos y sus prolongaciones, respectivamente. Son semejantes a las estructuras del tejido óseo donde están situados los osteocitos y las prolongaciones osteocíticas.

A diferencia del hueso, el cemento es avascular y no tiene la capacidad de ser remodelado y es por eso que es más resistente a la resorción que el hueso.

### **Dentina**

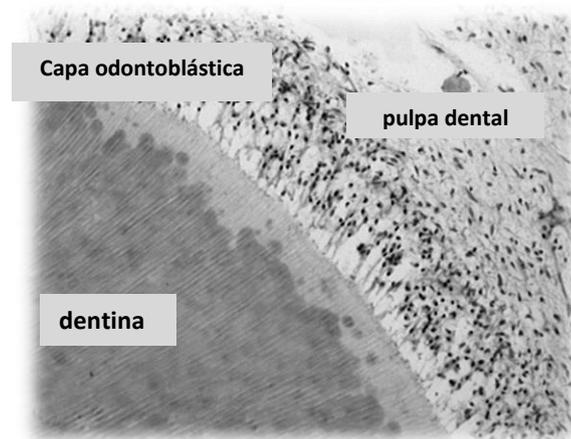
La dentina es el eje estructural del diente y constituye el tejido mineralizado que conforma el mayor volumen de la pieza dentaria. Es profunda con respecto al esmalte y al cemento, ya que estos dos tejidos la rodean. Contiene menos hidroxiapatita que el esmalte (alrededor de 70%) pero más que la hallada en el hueso y en el cemento. La dentina es secretada por los odontoblastos que forman una capa epitelial sobre la superficie dentinaria interna, es decir, la superficie que está en contacto con la pulpa. La matriz orgánica recién sintetizada que está más cerca del cuerpo del odontoblasto se denomina "predentina", que todavía tiene que mineralizarse (Figura 8.16.).



**Figura 8.16.** Túbulos dentinarios.

### **Pulpa dentaria**

La pulpa dental es un tejido conectivo ricamente vascularizado e innervado, y en su periferia (unión pulpa-predentina) se ubican los odontoblastos. La pulpa dental se aloja en la cavidad o cámara pulpar (centro del elemento dentario) y adopta la forma general del diente. La pulpa está formada por un 75% de agua y por un 25% de materia orgánica. Esta última está constituida por células y matriz extracelular representada por fibras y sustancia fundamental. Los vasos sanguíneos y los nervios entran en la cámara pulpar por el extremo o vértice (ápice) de la raíz a través del orificio radicular o apical y se extienden hasta la corona del diente donde forman redes vasculares y nerviosas debajo de la capa de odontoblastos y dentro de ella (Figura 8.17.).



**Figura 8.17.** Complejo Dentino-Pulpar, preparación para microscopía óptica por técnica de desmineralización, con tinción de Hematoxilina/Eosina, X100.

## CONCEPTOS ESENCIALES

- ☞ Especies de seres vivos han sido utilizados para estudiar el desarrollo de organismos pluricelulares. Fundamentación de la transferencia de la investigación al hombre.
- ☞ Concepto de expresión génica diferencial.
- ☞ Conceptos de fecundación, crecimiento, desarrollo, diferenciación, determinación, morfogénesis, memoria celular.
- ☞ Concepto de genes homeóticos y homeobox-Importancia
- ☞ Estadios embrionarios después de la fecundación (mórula, gástrula, formación de las hojas embrionarias, etc.).
- ☞ Tejidos básicos del organismo, origen embrionario y su función en el organismo humano.

## BIBLIOGRAFÍA

- Alberts B. y colaboradores. Introducción a la Biología Celular. Editorial Médica Panamericana. 2ª edición. Buenos Aires, 2006.
- Campbell N. y Reece J. B. Biología. Editorial Médica Panamericana. 7ª edición. Madrid, 2007.
- Curtis H. Biología. Editorial Médica Panamericana. 7ª edición. Buenos Aires, 2008.
- Chatzistavrou X, Papagerakis S, Ma PX, Papagerakis P. Innovative approaches to regenerate enamel and dentin. **Int J Dent.** 2012; 2012.
- Chávez Viamontes JA, Quiñones Hernández J, Bernárdez Hernández O. Talidomida, contextos históricos y éticos. 2009. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/hmc/v9n3/hmc07309.pdf> (12 de agosto 2014)
- Sadava D y colaboradores. Vida. La ciencia de la Biología. Editorial Médica Panamericana. 8ª edición. Buenos Aires, 2009.
- Satu Alaluusua, Pier Calderara, Pier Mario Gerthoux, Pirjo-Liisa Lukinmaa, Outi Kovero, Larry Needham, Donald G. Patterson Jr., Jouko Tuomisto and Paolo Mocarelli Developmental Dental Aberrations After the Dioxin Accident in Seveso Environmental Health Perspectives. 2004; 112 (13) 1313-1318.
- Síndrome del alcoholismo fetal. Medline Plus Biblioteca Nacional de Medicina Estados Unidos <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000911.htm> (última consulta agosto 2014)
- Zárate de Gelfo, Ana María, Llanes Mario. Guía para Trabajos Prácticos de Microscopía Cátedra "A" de Biología Celular ISBN 978-987-05-8308-0. Año 2010.

# 9

## Genotipos y Fenotipos

---

La Genética (del término "Gen", que proviene de la palabra griega γένος y significa "generar/dar a luz") es el campo de las ciencias biológicas que trata de comprender cómo la herencia biológica es transmitida de una generación a la siguiente, y cómo se efectúa el desarrollo de las características que controlan estos procesos.

La Genética se subdivide en varias ramas: la Clásica o Mendeliana, se preocupa del estudio de los cromosomas y los genes, y de cómo se heredan de generación en generación; la Cuantitativa, analiza el impacto de múltiples genes sobre el fenotipo, muy especialmente cuando estos tienen efectos de pequeña escala; la Molecular, estudia el ADN, su composición y la manera en que se duplica. Asimismo, estudia la función de los genes desde el punto de vista molecular; de Poblaciones y Evolutiva, se preocupa del comportamiento de los genes en una población y de cómo esto determina la evolución de los organismos; del Desarrollo, estudia cómo los genes controlan el desarrollo de los organismos.

Entre los estudiosos que desarrollaron este campo, se cuentan *Gregor Mendel* (1822-1884) un monje agustino, católico y naturalista, nacido en *Heinzendorf*- Austria, que describió las llamadas Leyes de Mendel que rigen la herencia genética, por medio de estudios con diferentes variedades de la planta del guisante *Pisum sativum*. Las leyes de Mendel constituyen una de las bases de la genética moderna y representan un modelo de razonamiento lógico y de rigurosidad científica que todo investigador debe tener en cuenta. Por esta razón, *Mendel* es considerado el padre de la Genética.

El conocimiento del rol que juegan los factores genéticos como determinantes de muchas enfermedades humanas, ha hecho de la Genética Médica una de las áreas de las ciencias médicas de mayor desarrollo en los últimos años. Entre los avances más significativos, se encuentra el reconocimiento de que hay una importante contribución genética en la etiología de enfermedades muy comunes en la sociedad actual como son las enfermedades arterio-coronarias, diabetes, hipertensión y las principales enfermedades psíquicas. Gran parte de este progreso ha sido impulsado por los recientes avances en el campo de la genética molecular, que ha permitido la comprensión de la patogénesis de muchas enfermedades, un mejor diagnóstico de las mismas y un adecuado tratamiento de los pacientes afectados.

### ¿CÓMO SE APLICAN ESTOS CONOCIMIENTOS EN LA ODONTOLOGÍA?

*La importancia de la genética se ha incrementado en años recientes buscando una aproximación al entendimiento de las anomalías dento-maxilo-faciales, entre ellas las anomalías dentarias, así como otras alteraciones del desarrollo.*

## AGENESIAS DENTARIAS

El desarrollo de las piezas dentarias es el resultado de un complejo proceso, en el cual interacciones recíprocas y secuenciales entre células epiteliales y mesenquimáticas regulan actividades celulares que dan lugar a la formación de un órgano dentario funcional. El avance realizado en los últimos años en el conocimiento de los aspectos moleculares de la odontogénesis, permite afirmar que el desarrollo de la dentición está bajo control genético, que determina las posiciones, el número y las formas de las diferentes piezas dentales. La mayor parte de los estudios se han realizado con ratones, que son el principal modelo utilizado por los biólogos para investigar el desarrollo en los mamíferos. Se han identificado más de 200 genes que participan en la odontogénesis. Las proteínas codificadas por éstos pueden actuar de muchas maneras, siendo algunas de las más importantes para el desarrollo los factores de transcripción, las moléculas de señalización, los receptores para éstas y las moléculas de la matriz extracelular. Las alteraciones en cualquiera de estas proteínas podrán producir, consecuentemente, alteraciones en la odontogénesis.

La más común de las anomalías del desarrollo dentario es la agenesia de al menos una pieza. La ausencia de hasta 5 piezas se denomina hipodoncia; la de 6 o más piezas, oligodoncia; y la falta de desarrollo de toda la dentición, anodoncia. La prevalencia de las agenesias en la dentición permanente varía entre 1,6 y 9,6%, según la población estudiada, llegando al 20% si se incluyen los terceros molares. Las piezas que se encuentran ausentes con mayor frecuencia son los terceros molares, seguidos por los incisivos laterales superiores o segundos premolares inferiores.

Las agenesias dentarias pueden presentarse aisladas –como la única alteración fenotípica de un individuo-, o ser parte de un síndrome –al estar asociadas a otras alteraciones. Las agenesias no sindrómicas pueden ser esporádicas o familiares, y poseen diversas formas de herencia mendeliana: autosómica dominante, autosómica recesiva o ligada al cromosoma X. Esta particularidad se debe al hecho de que son numerosas las proteínas implicadas en el proceso de odontogénesis, por lo que alteraciones en cualquiera de ellas generaría consecuentemente modificaciones en la formación de los elementos dentarios.

En la década pasada, los estudios de ligamiento genético y biología molecular han permitido identificar algunas mutaciones responsables de distintos patrones de agenesias dentarias sindrómicas y no sindrómicas. Dichas mutaciones se encuentran en genes claves para el desarrollo de la dentición, como los que codifican los factores de transcripción MSX1, PAX9 y PITX2, la proteína de señalización EDA y su receptor de membrana EDAR. Los estudios que están en curso podrían derivar en nuevas clasificaciones que relacionen los fenotipos observados con el defecto genético subyacente. De esta manera, se posibilitaría un diagnóstico previo a la aparición del defecto somático, que técnicas como la terapia génica o la ingeniería de tejidos y órganos, podrían llegar a solucionar. Los implantes de dientes artificiales representan una solución común a estos problemas, sin embargo, la odontología molecular ofrece una solución prometedora a futuro. Entre los tipos de herencia de las agenesias se pueden mencionar:

a) Oligodoncia por ausencia de molares (MIM 604625).

Esta forma de oligodoncia autosómica dominante se caracteriza por la agenesia de la mayoría de los molares permanentes y puede incluir eventualmente a otras piezas como segundos premolares e incisivos centrales inferiores. Se han identificado varias mutaciones

en el gen *PAX9*, localizado en el cromosoma 14q12-q13<sup>1</sup>, en las personas afectadas. *PAX9* pertenece a una familia de factores de transcripción, que en mamíferos tiene 9 miembros. Son reguladores de la organogénesis ya que pueden actuar como desencadenantes de la diferenciación celular.

b) Hipodoncia con ausencia de segundos premolares y terceros molares (MIM 106600).

La forma de herencia de esta hipodoncia no sindrómica es autosómica dominante. Las mutaciones responsables se encontraron en el gen *MSX1*, localizado en 4p16.1<sup>2</sup>. Los genes *MSX* codifican factores de transcripción que participan en las distintas etapas del desarrollo –en el diseño, morfogénesis e histogénesis- y funcionan como represores de la transcripción. Se ha demostrado que *MSX1* inhibe la diferenciación celular al mantener elevados los niveles de la ciclina D1 y la actividad de Cdk4, necesarios para evitar la salida del ciclo celular y mantener a las células con capacidad de responder a los factores proliferativos.

c) Hipodoncia con ausencia de incisivos y premolares (MIM 150400).

Es la forma más común de hipodoncia hereditaria. Las piezas ausentes con mayor frecuencia son los segundos premolares inferiores (47%), segundos premolares superiores (30%), incisivos laterales superiores (17%) e incisivos centrales inferiores (4,2%) – los terceros molares fueron excluidos del estudio –. La dentición primaria no está afectada. Su herencia es autosómica dominante. Todavía no se ha podido encontrar la causa de esta afección, aunque se han descartado mutaciones en *MSX1*, *MSX2*, *EGF*, *EGFR* y *FGF-3* – todos con participación demostrada en el desarrollo dentario–.

d) Hipodoncia autosómica recesiva (MIM 602639).

La hipodoncia aparece asociada a un incompleto desarrollo de casi todas las piezas dentarias, a la malformación de las coronas, a la falta de desarrollo radicular, a la hipoplasia del esmalte y a una falla en la erupción. El gen responsable se ha mapeado en 16q12.1<sup>3</sup>, pero todavía no se ha identificado.

## DALTONISMO

El daltonismo o ceguera para los colores es un conjunto de procesos que se manifiesta como imposibilidad para distinguir el rojo, el verde, u otros colores de la región media del espectro visual. El daltonismo ocurre cuando hay un problema con los materiales que perciben el color (pigmentos) en ciertas neuronas del ojo, llamadas conos. Estas células se encuentran en la retina, la capa de tejido sensible a la luz en la parte posterior del ojo interno. Si una persona carece solamente de un pigmento, podría tener problemas para establecer la diferencia entre el rojo y el verde, que es el tipo más común de daltonismo. Otras veces, las personas tienen

---

<sup>1</sup> 14q12-q13: el locus de un gen es la posición fija que éste ocupa en un cromosoma; en este caso, el gen *PAX9* se encuentra en el brazo largo (q) del cromosoma 14, en un punto ubicado entre la banda 1 – sub-banda 2 y la banda 1 – sub-banda 3. Las bandas son visibles bajo el microscopio cuando el cromosoma está adecuadamente teñido. Cada banda se numera empezando por 1 por la más cercana al centrómero del cromosoma.

<sup>2</sup> 4p16.1: el locus de un gen *MSX1* se encuentra en el brazo corto (p, *petit*) del cromosoma 4, en un punto ubicado entre la banda 1 – sub-banda 6 – sub-sub-banda 1.

<sup>3</sup> 16q12.1: el locus de un gen se encuentra en el brazo largo (q) del cromosoma 16, en un punto ubicado entre la banda 1 – sub-banda 2 – sub-sub-banda 1.

problemas para ver los colores azul y amarillo, pero quienes tienen este tipo de daltonismo casi siempre tienen problemas para identificar también los colores rojos y verdes. Tanto la ceguera para el color verde como la del color rojo se heredan con carácter recesivo ligado al cromosoma X. Muy pocas mujeres son daltónicas, mientras que aproximadamente 1 de cada 10 hombres sufren alguna forma de daltonismo. Los síntomas varían de una persona a otra, pero pueden abarcar dificultad para ver los colores y su brillo en la forma usual, e incapacidad para establecer la diferencia entre sombras del mismo color o de colores similares.

En la Tabla 9.1 se enumeran algunas de las patologías genéticas más frecuentes con herencia de tipo autosómica recesiva, autosómica dominante y ligada al cromosoma X.

**Tabla 9.1.** Caracteres recesivos, dominantes y ligados al cromosoma X más representativos en la especie humana.

Caracteres recesivos	Caracteres dominantes	Caracteres ligados a X
Albinismo	Acondroplasia	Daltonismo
Alcaptonuria	Braquidactilia	Enfermedad de Fabry
Anemia falciforme	Enfermedad de Huntington	Deficiencia de la G-6-PD
Distrofia muscular de Duchenne	Hipercolesterolemia	Hemofilia A
Enfermedad de Tay-Sachs	Hipotricosis	Hemofilia B
Fenilcetonuria	Neurofibromatosis	Síndrome de Hunter
Fibrosis Quística	Porfiria (algunas formas)	Ictiosis
Hemofilia	Síndrome de Ehler-Danlos	Distrofia muscular
	Síndrome de Marfán	

## GRUPOS SANGUÍNEOS

Los grupos sanguíneos son los distintos tipos en que se clasifica la sangre de los animales, de acuerdo a las características presentes o no en la superficie de los glóbulos rojos y en el suero de la sangre.

El sistema AB0 fue descubierto por el científico austriaco *Karl Landsteiner* en el año 1901, quien recibió el Premio Nobel de Medicina en 1930 por estos estudios. Sin embargo, existen en la población humana más de 30 grupos sanguíneos diferentes reconocidos por la Sociedad Internacional de Transfusión de Sangre (<http://www.isbtweb.org/>), que son utilizados con menor frecuencia.

Dentro del sistema AB0, en las membranas plasmáticas de los glóbulos rojos humanos existen ciertos glucolípidos y glucoproteínas integrales de membrana que actúan como antígenos de tipo A ó B. Estos antígenos se encuentran genéticamente determinados y son denominados **aglutinógenos**.

Los individuos cuyos eritrocitos producen solamente antígeno “A” se dice que tienen grupo sanguíneo A. Aquellos que producen antígeno “B” son del grupo B. Los individuos que producen ambos antígenos se clasifican como AB. Los que no producen ninguno se llaman de tipo 0.

Por otra parte, en el plasma sanguíneo se encuentran las **aglutininas** o anticuerpos anti A y anti B, que reconocen dichos antígenos, los cuales también son determinados genéticamente. Estos son anticuerpos a (anti-A) los que atacan el antígeno A, y anticuerpos b (anti-b) que atacan el antígeno B. De tal manera, un individuo grupo A tendrá en su plasma anticuerpos b

(anti-B), un individuo grupo B tendrá anticuerpos a (anti-A). Si el grupo de la persona es AB, ésta no tendrá anticuerpos, en tanto si la persona es grupo 0 sus anticuerpos serán a y b (anti-A y anti-B).

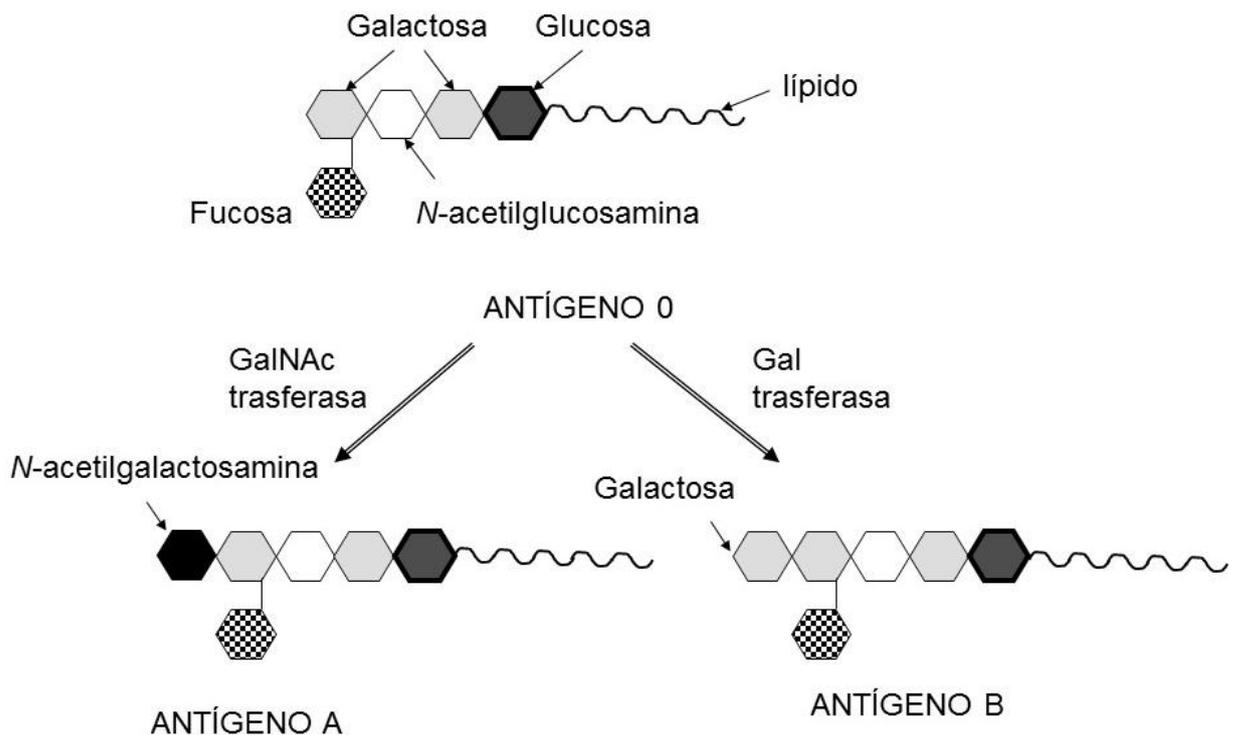
La Tabla 9.2 muestra la importancia de los antígenos A, B y 0 en las transfusiones de sangre. Por ejemplo, las personas que no pueden sintetizar el antígeno B (tipos de sangre A y 0) normalmente poseen anticuerpos contra el antígeno B en su suero. Así, cuando se transfunde sangre del tipo B o AB a un sujeto con sangre del tipo A o 0, los anticuerpos anti-B del receptor se unen a los eritrocitos transfundidos y desencadenan una reacción inmunitaria que conduce a su destrucción (**aglutinación**). Para evitar estas reacciones nocivas, en todas las transfusiones hay que realizar determinaciones de grupo sanguíneo y compatibilizar los donantes de sangre con los receptores.

Cada antígeno está constituido por uno de tres oligosacáridos, estructuralmente emparentados, unido a una ceramida (lípidos), o a una proteína. El antígeno A es similar al 0, excepto que el primero contiene una *N*-acetilgalactosamina unida al residuo de galactosa externo; el antígeno B también es similar al 0, salvo por un residuo de galactosa adicional unido a la galactosa externa.

Todas las personas poseen las enzimas necesarias para sintetizar el antígeno 0. Los sujetos con sangre de tipo A también tienen la GalNAc transferasa que añade la *N*-acetilgalactosamina adicional; los que tienen sangre del tipo B poseen la Gal transferasa que añade la galactosa adicional. Las personas con sangre de tipo AB tienen ambas transferasas y sintetizan tanto el antígeno A como el B; quienes son del grupo 0 sintetizan solo el antígeno 0 (Figura 9.1).

**Tabla 9.2.** Características y reacciones de los cuatro tipos sanguíneos AB0.

<b>Grupo sanguíneo</b>	<b>Antígenos ó aglutinógenos (eritrocitos)</b>	<b>Anticuerpos ó aglutininas (plasma/ suero)</b>	<b>Puede donar a:</b>	<b>Puede recibir de:</b>
<b>A</b>	A	Anti-B	A, AB	0, A
<b>B</b>	B	Anti-A	B, AB	0, B
<b>AB</b>	A y B	Ninguno	AB	0, A, B, AB (receptor universal)
<b>0</b>	Ninguno	Anti-A y Anti-B	0, A, B, AB (dador universal)	0



**Figura 9.1.** Antígenos 0, A y B del sistema sanguíneo AB0 (Modificada de: Klug WS, Cummings MR, Spencer ChA. Conceptos de Genética. Pearson Education SA. 8ª edición. Madrid, 2006).

En el año 1924 se propuso que la herencia del sistema AB0 dependía de tres alelos de un mismo gen. Esta hipótesis se basó en estudios de los grupos sanguíneos de muchas familias distintas. Los símbolos que se utilizan para estos tres alelos son  $I^A$ ,  $I^B$  e  $i^0$ . La letra I se refiere a isoaglutinógeno, otro término para antígeno. Si se asume que los alelos  $I^A$  y  $I^B$  son responsables de la producción de los antígenos A y B respectivamente, y que  $i^0$  es un alelo que no produce ningún antígeno A o B detectable, los distintos genotipos y fenotipos posibles para la población humana son los siguientes (Tabla 9.3):

**Tabla 9.3.** Genotipos y fenotipos posibles para los grupos sanguíneos AB0

<i>Genotipo</i>	<i>Antígeno</i>	<i>Fenotipo</i>
$I^A I^A$	A	A
$I^A i^0$	A	A
$I^B I^B$	B	B
$I^B i^0$	B	B
$I^A I^B$	A, B	AB
$i^0 i^0$	ninguno	0

Los alelos  $I^A$  y  $I^B$  son dominantes y el alelo  $i^0$ , que corresponde al 0, es recesivo. Las personas que heredan los alelos  $I^A I^A$  o  $I^A i^0$  tienen grupos sanguíneos A (fenotipo A), los que heredan  $I^B I^B$  o  $I^B i^0$  serán de grupos B (fenotipo B) y aquellos que heredan los alelos  $i^0 i^0$  son del grupo 0 (fenotipo 0). En el caso del grupo AB, como hay codominancia (dominancia

compartida) entre los alelos A y B, los individuos con ese grupo poseen doble fenotipo AB. La codominancia es una forma de herencia donde el individuo manifiesta tanto el carácter dominante como el recesivo, es decir, no prevalece el dominante sobre el recesivo. Es así que estos individuos presentan una característica fenotípica particular, donde aparecen rasgos tanto del padre como de la madre. En la siguiente tabla se muestra la herencia de los grupos sanguíneos.

## ENFERMEDADES MITOCONDRIALES

El ADN que se encuentra en las mitocondrias de la especie humana ha sido completamente secuenciado y tiene 16.569 pares de bases. Los productos génicos mitocondriales son 13 proteínas (necesarias para la respiración aeróbica celular), 22 ARN de transferencia (ARNt, necesarios para la traducción) y 2 ARN ribosómicos (ARNr, necesarios también para la traducción).

Dado que el suministro energético celular depende en gran medida de la respiración celular aeróbica, la alteración de cualquier gen mitocondrial por mutación, puede tener potencialmente un grave impacto en el organismo.

El cigoto recibe en el momento de la fecundación un gran número de mitocondrias a través del óvulo; si un solo orgánulo o muy pocos contienen una mutación, su impacto es muy reducido dada la cantidad de mitocondrias que, careciendo de la mutación, funcionan normalmente (efecto umbral). Este tipo de herencia se denomina **materna**. Hasta el presente, se conocen varios trastornos humanos que tienen esta característica. Por ejemplo, la Epilepsia Mioclónica, la Enfermedad de las Miofibrillas Rojas Rasgadas (MERFF), la Neuropatía Ocular Hereditaria de Leber (LHON) y el Síndrome de Kearns-Sayre (KSS). Solo los descendientes de madres afectadas heredan el trastorno; los descendientes de padres afectados son todos normales. Los individuos con estos raros trastornos suelen manifestar ataxia (carencia de coordinación muscular), sordera, ceguera, afecciones cardíacas, demencia y ataques epilépticos. La función cerebral, que tiene una gran demanda de energía, está afectada en estas patologías, dando lugar a síntomas neurológicos.

## CROMOSOMOPATÍAS

El funcionamiento y desarrollo del cuerpo humano, al igual que los rasgos distintivos como la estatura, la forma del rostro o color de ojos, piel y cabello son cualidades determinadas por la información que todo individuo posee en sus genes (ADN), los cuales se encuentran en los cromosomas. En las células eucariotas, el ADN contenido en los cromosomas se encuentra en forma de cromatina, asociado fuertemente a proteínas (histonas y no histonas). Cada cromosoma contiene numerosos genes ubicados en loci, a lo largo de sus cromátidas. En la especie humana, los 23 pares de cromosomas se encuentran alojados en los núcleos de todas las células. Las uniones de los pares cromosómicos tienen lugar en el mismo momento de la fecundación, a partir de la información genética aportada en partes iguales por cada uno de los progenitores biológicos. Cuando en la concepción del nuevo ser ocurre algún error suele producirse lo que se denomina Síndrome Genético. En muchos

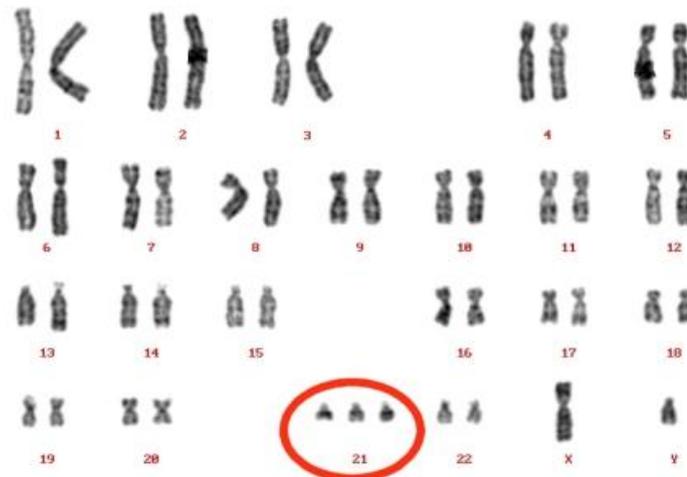
casos, el origen se debe a que uno o ambos padres son portadores de una alteración genética que es susceptible de ser transmitida a los hijos. En otros muchos casos se desconocen las causas exactas por la que un síndrome genético se da en un individuo concreto sin haber antecedentes familiares.

Los trastornos cromosómicos son alteraciones en los cromosomas. El defecto se debe a un exceso o falta de los genes contenidos en todo un cromosoma o en un segmento de un cromosoma. Se denominan **cromosomopatías** al grupo de enfermedades debidas a las variaciones numéricas, estructurales o combinadas en la población normal de los cromosomas. Los cromosomas implicados en estos trastornos pueden ser tanto los autosomas (cromosomas 1 a 22) como los cromosomas sexuales (X o Y). Las cromosomopatías se expresan con alteraciones fenotípicas múltiples y acentuada gravedad, o síndrome, que significa la existencia de un conjunto de síntomas que definen o caracterizan a una determinada condición patológica.

Las cromosomopatías pueden clasificarse en *alteraciones estructurales*, aquellas que involucran una parte del cromosoma, o *alteraciones numéricas*, que afectan el número de cromosomas, siendo éstas mayormente fatales. Dentro de las alteraciones estructurales se encuentran las *deleciones* (pérdida de una región o banda cromosómica), las *duplicaciones* (ganancia de una región cromosómica), las *inversiones* (reordenamiento de una parte de un cromosoma) y las *translocaciones* (intercambio genético entre dos cromosomas no homólogos). Las aberraciones numéricas se originan por fallas en la disyunción meiótica; se clasifican en *poliplodías* –cuando el número de cromosomas es múltiplo exacto del número haploide- que en todos los casos son incompatibles con la vida, o *aneuploidías* –cuando el número de cromosomas no es múltiplo del número haploide, pudiendo ser *trisomía* (1 cromosoma más) o *monosomía* (1 cromosoma menos).

## **TRISOMÍA DEL PAR CROMOSOMICO 21**

El Síndrome de Down (SD) es un trastorno genético causado por la presencia de una copia extra del cromosoma 21, o una parte del mismo, en lugar de los dos habituales (trisomía del par 21, *Hsa21*). El SD se llama así porque fue identificado inicialmente el siglo pasado por el médico inglés *John Langdon Down*. Sin embargo, no fue hasta 1957 cuando el Dr. *Jerome Lejeune* descubrió que la razón esencial de que apareciera este síndrome se debía a que los núcleos de las células tenían 47 cromosomas, en lugar de los 46 habituales (Figura 9.2).



**Figura 9.2.** Cariotipo de un individuo masculino con trisomía de par 21 (tomado de <http://www.asalsido.org/asalsido/que-es-sd/41-03-alteraciones-cromosomicas-frecuentes-en-el-sd.html>).

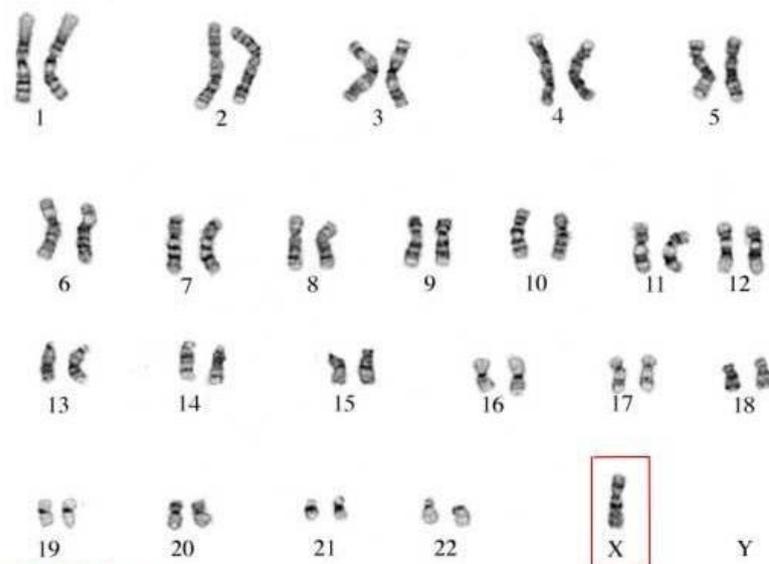
Existe una gran diversidad de características fenotípicas entre los pacientes: la mayor parte de los individuos con **SD** tienen dificultades en la memoria y de aprendizaje, alteraciones craneofaciales e hipotonía muscular, y solo algunos presentan malformaciones congénitas del corazón, leucemia y anomalías intestinales.

El **SD** ocurre aproximadamente en 1 cada 750 nacimientos vivos, pero el riesgo varía con la edad materna: la incidencia en madres de 15-29 años es de 1 por cada 1.500 nacidos vivos; en madres de 30-34 años es de 1 por cada 800; en madres de 35-39 años es de 1 por cada 385; en madres de 40-44 años es de 1 por cada 106; en madres de 45 años es de 1 por cada 30.

El cromosoma 21 contiene aproximadamente el 1% de la información genética de un individuo con algo más de 400 genes.

## SÍNDROME DE TURNER

El síndrome de Turner (ST) - monosomía del cromosoma X - es un trastorno genético que afecta el desarrollo de las niñas. A partir de 1959 se conoce que las mujeres con ST tienen una falta total o parcial de un cromosoma X, debida a una división (disyunción) errónea durante la meiosis. Los núcleos de las células tienen 45 cromosomas, en lugar de los 46 habituales (Figura 9.3). La incidencia se calcula en 1/2.500 niñas.



**Figura 9.3.** Cariotipo de un individuo femenino con monosomía X (tomado de <http://worms.zoology.wisc.edu/zooweb/Phelps/karyotype.html>).

Las niñas que lo presentan son de baja estatura y sus ovarios no funcionan adecuadamente. La mayoría de ellas son infértiles. Corren el riesgo de tener problemas de salud como hipertensión arterial, problemas renales, diabetes, cataratas, osteoporosis y problemas tiroideos.

Otras características físicas típicas del ST son:

- Baja estatura, "pliegues" en el cuello que van desde la parte superior de los hombros hasta los lados del cuello.
- Nacimiento del cabello hacia abajo en la espalda.
- Implantación baja de las orejas.
- Manos y pies inflamados.
- Cara en forma triangular.
- Comisuras labiales hacia abajo.
- Movimientos disfuncionales de la lengua y pobres habilidades para la masticación.

No existe una cura para el ST, pero hay algunos tratamientos para los síntomas. La hormona del crecimiento suele ayudar a que las niñas alcancen estaturas cercanas al promedio. La terapia de sustitución hormonal puede estimular el desarrollo hormonal. Las técnicas de reproducción asistida pueden ayudar a algunas mujeres con el síndrome de Turner a lograr embarazarse.

Las características bucales de niñas y mujeres con este síndrome son: paladar profundo, mandíbula pequeña, apiñamiento dentario y alteraciones en la forma y tamaño de los dientes así como la presencia de un esmalte más delgado. Con respecto a los índices de placa, de gingivitis y de caries, que normalmente están relacionados con el grado de higiene bucal, las pacientes con ST suelen presentar bajos niveles los mismos si se les compara con niñas con genotipo normal. Los tamaños dentarios de ambas denticiones (temporal y permanente) son más pequeños de lo habitual, a excepción de los caninos temporales. Existen varias teorías que tratan de explicar el porqué de esto: en una de ellas se describe que el menor tamaño es debido a que la capa más superficial de la corona del

diente (esmalte) es más delgada de lo habitual y ello se atribuye a la falta del cromosoma sexual. Por otra parte, según algunos autores, existe una asociación positiva entre el tamaño dentario y la talla; así en individuos normales de baja estatura, los dientes tienden a ser más pequeños que en individuos altos.

En las niñas Turner la erupción dentaria suele estar adelantada, es decir los dientes salen a una edad más precoz de lo habitual. En las relaciones de los dientes incisivos superiores e inferiores entre sí, hallamos que estas niñas presentan más frecuentemente de lo habitual una falta de contacto y una separación entre ellos (mordida abierta anterior). Una de las causas de esta anomalía es el hábito del chupete.

## CONCEPTOS ESENCIALES

- ☞ Concepto Gen – Alelo
- ☞ Genotipo – Fenotipo
- ☞ Mutación y sus consecuencias para la salud humana
- ☞ 1º y 2º Ley de Mendel
- ☞ Árbol genealógico o pedigrí, aplicaciones, simbología.
- ☞ Cuadrado de *Punnett*, elaboración y aplicaciones.
- ☞ Herencia autosómica recesiva y la herencia autosómica dominante.
- ☞ Características de la herencia de un rasgo recesivo y uno dominante ligado al cromosoma X.
- ☞ Alelismo múltiple-herencia poligénica-herencia de enfermedades complejas
- ☞ Herencia mitocondrial o citoplasmática
- ☞ Cariotipo y elaboración

## BIBLIOGRAFÍA

- Alberts B y colaboradores. Introducción a la Biología Celular. Editorial Médica Panamericana. 2ª edición. Buenos Aires, 2006.
- Ciencias Biológicas, grupos sanguíneos: <http://hnnbiol.blogspot.com.ar/2008/01/grupos-sanguneos.html>. Última consulta 11/09/12.
- Curtis H. Biología. Editorial Médica Panamericana. 7ª edición. Buenos Aires, 2008. Capítulo 16.
- Daltonismo, Medline plus enciclopedia médica: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/001002.htm>. Última consulta 11/09/12.
- Kolenc-Fusé FJ. Agenesias dentarias: en busca de las alteraciones genéticas responsables de la falta de desarrollo. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2004; 9:385-95. [http://www.down21.org/salud/port\\_salud.html](http://www.down21.org/salud/port_salud.html)
- Lana-Elola E, Watson-Scales SD, Fischer EMC, Tybulewicz VLJ. Down síndrome: searching for the genetic culprits. Dis Model Mech 2011; 4(5):586-95.
- Sadava D y colaboradores. Vida. La ciencia de la Biología. Editorial Médica Panamericana. 8ª edición. Buenos Aires, 2009.

## **Parte 4.**

# **LA CÉLULA Y SU ENTORNO**

# 10

## Estructuras y Procesos Básicos de Comunicación Celular en Organismos Pluri y Unicelulares

---

Los organismos vivos, ya sean unicelulares o pluricelulares, se comunican con su medio ambiente y con otros organismos.

El pasaje de la unicelularidad a la multicelularidad fue un hecho relevante en el proceso evolutivo, siendo un punto importante la especialización de las estructuras y funciones celulares (diferenciación). Las células especializadas se asocian en tejidos; los tejidos, unidos en forma estructural y actuando en conjunto, forman órganos y los órganos a su vez integran sistemas que llevan a cabo funciones complejas, funcionando en forma armónica y coordinada por medio de numerosos mecanismos finamente regulados. Muchos de estos mecanismos dependen de la comunicación entre células. Esta comunicación se produce cuando ciertas células emiten un mensaje a través de señales químicas que ejercen su efecto en otras células y éstas, como consecuencia, inician una respuesta biológica. Las respuestas son muy variadas: transformaciones morfológicas, modificaciones en rutas metabólicas o cambios en la expresión de ciertos genes que llevan a la división de la célula, a la diferenciación e incluso a su muerte.

El estudio de los mecanismos de reconocimiento y comunicación celular nos ayuda a entender al organismo como un todo funcional que permite responder adecuadamente a los diferentes estímulos del entorno. Las señales son esenciales para que el organismo trabaje coordinadamente como un todo, respondiendo a su entorno físico interno y externo. En algunos sistemas que constituyen el cuerpo humano, como el inmunológico, el endocrino y el nervioso, las señales son su forma fundamental de funcionamiento. En el sistema nervioso, el proceso sináptico se lleva cabo principalmente por estímulos (señales) que permiten a los individuos responder a los cambios del medio interno y externo. En el sistema endócrino las moléculas señales son formadas en las células endócrinas, viajan por el torrente sanguíneo, llegan a células blanco que tienen los receptores y se encuentran muy lejos del lugar donde la señal se originó. En cuanto al sistema inmunológico, las interacciones entre moléculas señales y receptores permite la interacción específica entre antígenos y anticuerpos favoreciendo la defensa del organismo frente a una gran cantidad de patógenos.

Las señales químicas, o de otro tipo, pueden ser estimuladoras o inhibitorias permitiendo de este modo la regulación necesaria de la homeostasis del organismo. Por ejemplo en algunos procesos celulares como el ciclo celular, estas señales resultan vitales, ya que permiten la coordinación de las partes que componen este proceso, haciendo que el mismo se inicie y culmine con éxito. Por otra parte las señales pueden estar modificadas. La alteración de estas señales, pueden provenir de mutaciones de los genes que codifican a las proteínas señal, lo que induce a modificar por ejemplo, el equilibrio de los procesos de

apoptosis-diferenciación-proliferación, cuyo resultado podría ser una lesión maligna (cáncer) que compromete la vida del individuo.

Los microorganismos por su parte se pueden adherir a diferentes superficies, produciendo estructuras conocidas como biofilm; en la conformación de los mismos son esenciales las señales y receptores que se generan entre los microorganismos.

## **¿CÓMO SE APLICAN ESTOS CONOCIMIENTOS EN ODONTOLOGIA?**

*A nivel bucal la señalización es responsable de mantener la dinámica del proceso salud-enfermedad. Ejemplo de ello son las infecciones que dan origen a una cascada de señales que producen patologías tales como gingivitis y periodontitis. En otros casos las proteínas responsables de las cascadas de señales que regulan el ciclo celular pueden estar alteradas, debido a mutaciones en los genes que las codifican, desregulando así la proliferación celular y produciendo enfermedades como el cáncer bucal.*

## **SEÑALIZACIÓN EN LAS ENFERMEDADES GINGIVOPERIODONTALES**

Las *enfermedades gingivoperiodontales* son infecciones causadas principalmente por microorganismos que colonizan la superficie dentaria en el margen gingival o debajo de él, en el surco gingival, conformando allí verdaderas biopelículas. Los procesos periodontales pueden dividirse en dos grandes grupos: las gingivitis que están relacionadas con la placa coronal o supragingival y las periodontitis relacionadas con la placa subgingival.

### **Gingivitis**

La gingivitis es una forma de enfermedad periodontal caracterizada por la inflamación del tejido gingival originado por el depósito y acumulo de biofilm durante un largo periodo de tiempo sobre los dientes. Una deficiente higiene bucal, ayuda a que la placa bacteriana proliferen y se mantenga, provocando una irritación en la encía. Los síntomas son inflamación y sangrado de las encías durante el cepillado de los dientes.

Tanto en pacientes adultos como niños el principal factor causante de la gingivitis es la placa bacteriana que constituyen los microorganismos. Estos están presentes en todos los individuos, aunque se dan variaciones individuales del biofilm, referidas a la cantidad de placa formada y a su distribución en las diferentes partes de la cavidad oral. En ocasiones la placa no es visible, a menos que esté pigmentada por soluciones reveladoras de placa.; la acumulación sobre las superficies dentales así como una inadecuada higiene oral favorecen su desarrollo.

### **Gingivitis del niño**

La enfermedad gingival es muy común en niños sobre todo a partir de los 5 años de edad, y es causada por una placa bacteriana organizada, proliferante y patogénica, en la que se observan cambios en el color, forma y textura de la gingiva; además hay inflamación gingival sin pérdida detectable de hueso alveolar, ni de inserción de encía adherida. Se

caracteriza por ser una enfermedad iniciada por un proceso multifactorial donde se involucra la dieta, la higiene oral, la anatomía dental, el tiempo, etc.; pero sobre todo la presencia de la placa bacteriana es la causante del proceso inflamatorio.

La mucosa oral del neonato es estéril, pero las bacterias llegan a colonizar este ambiente en las siguientes 6 a 10 horas después del nacimiento, principalmente por una población de cocos Gram (+), lo que se da generalmente por una transmisión vertical madre-hijo. Esto se mantiene hasta la erupción de los primeros dientes primarios, donde se observa la aparición de especies Gram (-), que proporcionan las condiciones óptimas para que se establezcan los microorganismos periodontopatógenos, cuya presencia es necesaria pero no suficiente para el desarrollo de la enfermedad periodontal.

### **Gingivitis asociada al embarazo**

Las variaciones hormonales que experimentan las mujeres en situaciones fisiológicas (embarazo, menopausia) y no fisiológicas (como la terapia de reemplazo hormonal y el uso de anticonceptivos orales) producen cambios significativos en el periodonto, en especial en presencia de inflamación gingival inducida por la placa preexistente.

Las descargas hormonales propias del embarazo producen diferentes cambios tanto en el tejido gingival como en la flora bacteriana oral. Las hormonas gestacionales actúan como factores de crecimiento satisfaciendo los requerimientos de las bacterias.

La gingivitis asociada al embarazo es una enfermedad bacteriana que se presenta como una respuesta inflamatoria pronunciada a nivel gingival, producida localmente por la acumulación de placa y tártaro y sistémicamente por la variación en los niveles hormonales propios del embarazo. Aparece durante el segundo mes de gestación, alcanzando su punto máximo hacia el octavo mes, luego va disminuyendo hasta el momento del parto. Se observa que la zona más afectada es la zona anterior a nivel interproximal.

Si bien es cierto que la placa es la principal causa para la iniciación de la enfermedad periodontal, la susceptibilidad del huésped también es un factor relevante, ya que los periodontopatógenos por sí solos no son suficientes para que se produzca la enfermedad. Son necesarios factores locales y sistémicos para que se presente la enfermedad, y esta condición sistémica puede repercutir en la prevalencia, progresión y severidad de la misma.

En el embarazo están presentes dos hormonas: la progesterona y el estrógeno (que son hormonas esteroides), las cuales varían sus niveles de acuerdo a la etapa de embarazo. Así, a partir del 7° mes de embarazo la secreción de estrógenos asciende hasta 30 veces conforme llega el momento del parto, mientras que la progesterona se mantiene constante o incluso disminuye algo.

Estas hormonas influyen en los tejidos periodontales afectando la microflora periodontal, el sistema inmune local, la vascularidad gingival, y las células específicas del periodonto. La interacción del estrógeno y la progesterona con los mediadores de la inflamación ayuda a explicar el mayor nivel de inflamación observado durante los períodos de fluctuación hormonal. La encía es un tejido diana para la acción de las hormonas esteroides.

Progesterona:

- Estimula la producción de PgE2 (mediador de la inflamación), e incrementa la acumulación de leucocitos polimorfonucleares (PMN) en surco gingival, generando una respuesta exagerada.
- En niveles altos, altera el metabolismo de fibroblastos ya que disminuye los niveles del Inhibidor del Activador del Plasminógeno tipo 2 (PAI-2), un importante inhibidor de la proteólisis de los tejidos, lo que produce una mayor severidad inflamatoria. .
- A nivel vascular, aumentan la permeabilidad de los capilares gingivales por lo cual se produce edema, exudado crevicular gingival, y tejidos gingivales hemorrágicos durante embarazo.
- Inhiben la síntesis de colágeno por los fibroblastos, componente principal de la matriz gingival.
- Influyen de manera directa e indirecta en la proliferación celular, diferenciación y crecimiento de los tejidos, incluyendo queratinocitos.
- Altera la síntesis de glucosaminoglucanos (GAGS), integrantes de la matriz de tejido conectivo gingival

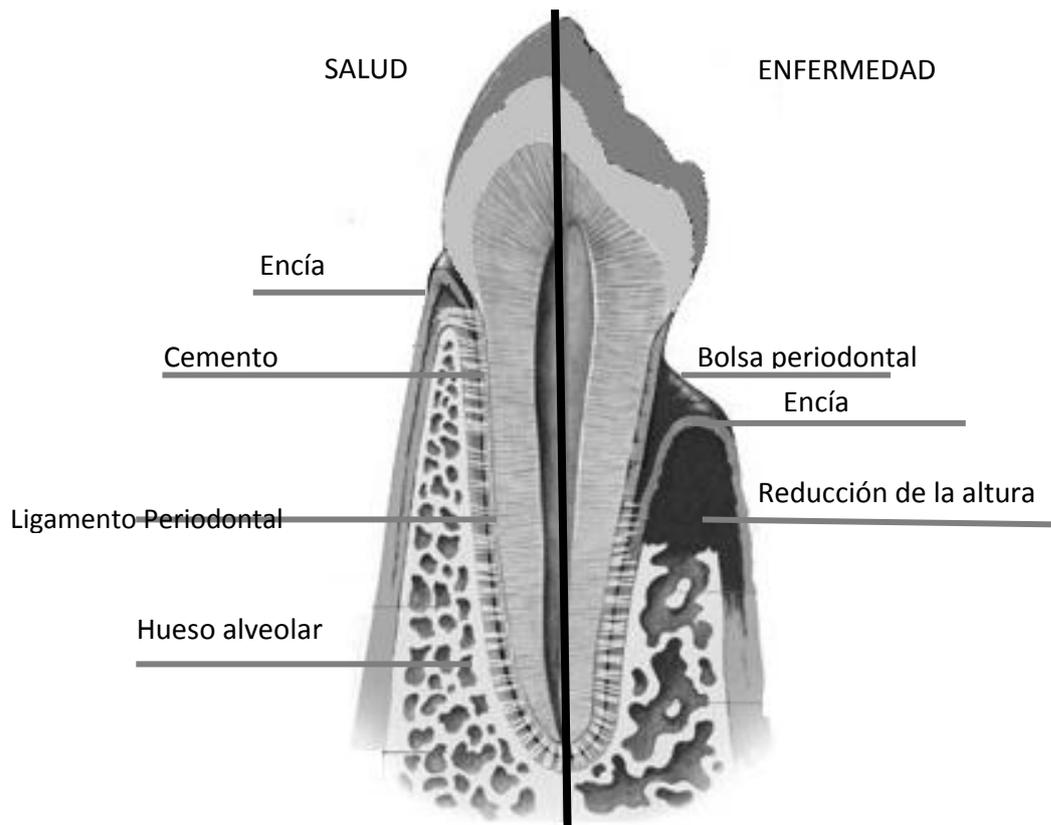
#### Estrógeno

- Afecta la peroxidasa salival, activa contra diversos microorganismos, alterando el potencial óxidorreductor.
- Posee efecto estimulante sobre el metabolismo del colágeno y la angiogénesis.
- Puede desencadenar las vías de señalización autocrina y paracrina de factores de crecimiento polipeptídicos, cuyos efectos pueden ser mediados en parte por el propio receptor de estrógeno

El alto nivel de estrógenos y de progesterona durante el embarazo afecta el grado de queratinización del epitelio gingival y altera la matriz fundamental del tejido conectivo. Se considera que la disminución de la queratinización de la encía, junto con un aumento del glucógeno epitelial, da como resultado una menor eficacia de la barrera epitelial en las mujeres embarazadas.

## SEÑALIZACIÓN EN LA ENFERMEDAD PERIODONTAL

La *periodontitis* es una enfermedad inflamatoria multifactorial que afecta los tejidos de soporte del diente como son el cemento, el ligamento periodontal y el hueso alveolar. La acumulación de biopelícula alrededor del margen de la encía y de patógenos periodontales específicos son los encargados de iniciarla. La complejidad de la biopelícula madura, genera estímulos entre las células epiteliales, inflamatorias y demás células del tejido conectivo, activando los mecanismos de la respuesta inmune innata y adaptativa participando en la formación de la bolsa periodontal, en la destrucción del tejido conectivo y reabsorción del hueso alveolar a través de mecanismos directos e indirectos. (Figura 10.1)



**Figura 10.1.** Esquema de una pieza dentaria seccionada transversalmente y del periodonto en estado de salud y de enfermedad periodontal.

La relación entre las bacterias y los mecanismos de respuesta inmune del hospedador son la base del mecanismo inmunopatológico del daño periodontal. La participación de los microorganismos es esencial, pero se han considerado insuficientes para explicar la destrucción periodontal. Es por esto que factores del huésped como son la respuesta inmune, factores ambientales como fumar, factores genéticos como ciertos polimorfismos de citoquinas y factores sistémicos como la diabetes, son igualmente importantes y determinantes para que se desarrolle la enfermedad.

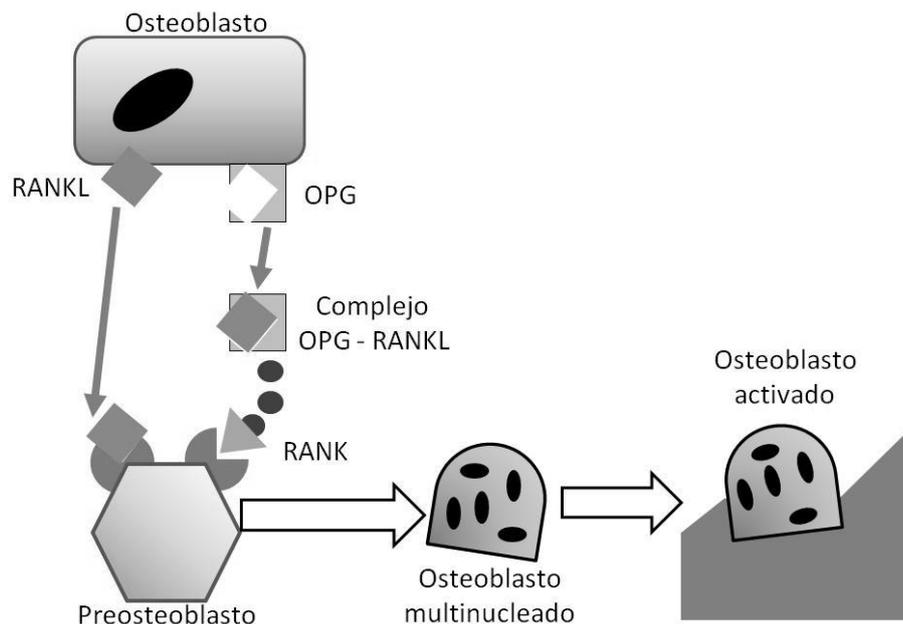
Se reconoce que la acumulación de placa dental genera de forma indefectible gingivitis, pero se desconocen las señales específicas que disparan la periodontitis. Se reconoce también que microorganismos anaerobios Gram (-) periodontopáticos como *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, poseen mediadores osteolíticos que actúan directa o indirectamente en las células del hueso y que son responsables del proceso de remodelación ósea, lo cual desequilibra el eje RANKL-RANK/OPG.

Este eje está representado por una familia de proteínas relacionadas con el receptor del factor de necrosis tumoral (TNF), y coordinadamente modulan la osteoclastogenia y la resorción ósea. RANKL es un ligando que se une a una proteína de membrana RANK, que es activadora del factor nuclear KB (RANK). Los osteoclastos en respuesta a la activación de RANK por su ligando (RANK-L), desarrollan cambios estructurales internos que los preparan para la resorción ósea.

OPG (osteoprogenina) es una proteína soluble que se expresa en una variedad de tejidos (sistema cardiovascular, pulmón, intestino, inmune) y en los osteoblastos. La actividad biológica de esta proteína contrarresta los efectos de RANKL al actuar como un receptor

señuelo de este último. De este modo al competir con la unión RANK-RANKL, la OPG inhibe la diferenciación y activación de los osteoclastos y disminuye la resorción ósea. (Figura 10.2). La sobreexpresión de OPG bloquea la acción de los osteoclastos produciendo lo que se denomina osteopetrosis y por el contrario la delección de OPG favorece a un aumento del remodelado óseo con predominio de la resorción que origina osteoporosis. Por lo tanto las expresiones de RANKL y OPG deben estar coordinadas para regular la diferenciación y activación de los osteoclastos y ambos funcionan como factores reguladores esenciales del metabolismo óseo.

Los productos microbianos y la respuesta inflamatoria inducen la secreción de citoquinas específicas como IL-1B, TNF $\alpha$  y otros mediadores pro-inflamatorios como PGE2, metaloproteinasas, MMP-8 y RANKL; además los linfocitos T y B activados sintetizan y secretan RANKL.



**Figura 10. 2.**Eje RANKL-RANK/OPG. Las expresiones de RANKL y OPG deben estar coordinadas para regular la diferenciación y activación de los osteoclastos y ambos funcionan como factores reguladores esenciales del metabolismo óseo

La *enfermedad periodontal crónica* es una de las siete patologías periodontales propuestas por la Asociación Americana de Periodoncia y es la más prevalente en pacientes adultos. Se inicia como gingivitis durante la pubertad o poco después de ella, pero los síntomas como pérdida ósea o de inserción no se observan hasta más adelante en el tiempo. Aunque la periodontitis crónica se inicia y es mantenida por la presencia de biofilm bacteriano, los mecanismos de defensa del huésped tienen un papel esencial en su patogenia y en la susceptibilidad intrínseca del paciente para esta enfermedad. La periodontitis crónica suele ser una forma de periodontitis de progresión lenta.

## SEÑALIZACIÓN DE LA RESPUESTA INMUNE EN EL PERIODONTO

La biopelícula bacteriana presente en la enfermedad periodontal está compuesta por gran cantidad de microorganismos que interactúan y están constantemente expresando sus factores de virulencia y mediadores químicos, induciendo diferentes respuestas en el huésped y desencadenando el daño en el tejido óseo y periodontal.

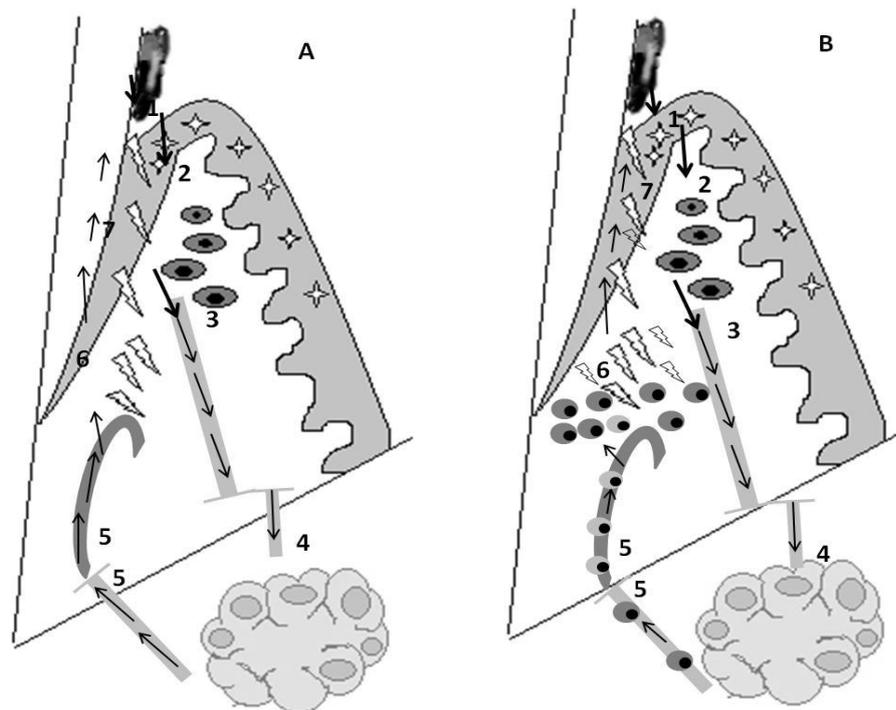
Dentro del surco gingival se forma una biopelícula bacteriana; los microorganismos periodontopatógenos presentes en ella, gracias a sus factores de virulencia, activan la respuesta inmune innata, la cual activa una respuesta inmune adaptativa que está a cargo de los Linfocitos T y los Linfocitos B (Figura 10.3 A y B).

Cuando existe gingivitis o un periodonto con una inflamación leve, la respuesta inmune es principalmente de tipo innato y por linfocitos TCD4 del perfil Th1. Este perfil de linfocitos produce IFN $\gamma$  (interferón gama) e IL-2 (interleuquina-2), lo que favorece una fuerte respuesta de macrófagos y PMN (polimorfonucleares) y producción de Ac (anticuerpos) tipo IgG (inmunoglobulinaG). De este modo la lesión no evoluciona a una lesión avanzada ya que los anticuerpos producidos son altamente específicos, neutralizantes y opsonizantes; los macrófagos fagocitan bacterias opsonizadas de forma más eficiente y estimulan una respuesta inmune adaptativa más activamente. La mayoría de los sujetos en salud clínica presentan este grado de ligera inflamación.

Pero si el balance entre la respuesta inmune y la acumulación de bacterias se pierde, el proceso inflamatorio puede continuar y hacerse más complejo. Un cambio a una microbiota más patogénica, esto es, gramnegativa anaeróbica, puede marcar el inicio de la pérdida de inserción. A medida que se vuelve más compleja la microbiota, el sistema inmune sigue siendo estimulado y esta vez, la acumulación de células inflamatorias, citoquinas y metaloproteinasas se distribuyen cada vez más en sentido apical dentro del tejido conectivo. Por tanto, se puede desarrollar una lesión progresiva, esto es, aquella que muestra pérdida de inserción (> 3 mm) y formación de la bolsa periodontal. Esta lesión presenta como características inmunológicas una respuesta inmune innata disminuida, abundantes plasmocitos (50%) y linfocitos T CD4 del perfil Th2. Los linfocitos del perfil Th2 producen IL-4 (interleuquina -4), IL-5(interleuquina -5), IL-6(interleuquina -6) e IL-10 (interleuquina -10), favoreciendo la producción de IgG y de IgE y supresión de macrófagos.

Cuando la respuesta inmune no es capaz de eliminar el agente infeccioso, el proceso inflamatorio se vuelve crónico. Con esto, la producción de citoquinas proinflamatorias IL-1 $\beta$  (interleuquina beta-1) y TNF $\alpha$  (Factor de necrosis tumoral alfa) continúa por largos períodos de tiempo, pasando desapercibida por el sujeto. Esto genera un gradiente progresivo que se distribuye inicialmente en el tejido conectivo subyacente al epitelio de unión y luego progresa hacia apical hasta la inserción de tejido conectivo y hueso alveolar. A medida que siguen llegando células como monocitos y linfocitos T CD4, se van estableciendo en estas zonas. Los monocitos, macrófagos y fibroblastos gingivales son estimulados por estas citoquinas para producir aún más IL-1 $\beta$  y TNF $\alpha$ . Por otra parte, los linfocitos T CD4 expresan y producen RANK-L, una citoquina determinante en la activación de osteoclastos junto con IL-1 $\beta$  (interleuquina beta-1) y TNF $\alpha$  (Factor de necrosis tumoral alfa). Pero los monocitos y macrófagos no solo producen citoquinas, también producen metaloproteinasas MMP-2, MMP-3 y MMP-9, mientras que los fibroblastos gingivales producen principalmente MMP-1. Estas enzimas y otras,

producidas dentro del tejido conectivo por las células inflamatorias, permiten la degradación de las fibras colágenas y por ende, la inserción de tejido conectivo. De forma paralela, se está produciendo localmente en la zona cercana a la cresta ósea,  $IL-1\beta$ ,  $TNF\alpha$  y RANK-L. Adicionalmente se ha reportado que los linfocitos B pueden ser una fuente importante de  $IL-1\beta$ . Esta cascada de mediadores moleculares favorece la activación de osteoclastos y permite la pérdida ósea. Al quedar sin soporte periodontal, el epitelio de unión migra de forma patológica en sentido apical, presentándose clínicamente como la bolsa periodontal. El epitelio de unión, que antes servía de mecanismo de defensa, ahora se encuentra ulcerado y con poca resistencia a la penetración de factores de virulencia y en menor frecuencia, microorganismos hacia el tejido conectivo.



**Figura 10.3 A. Respuesta inmune humoral sistémica a los antígenos del surco gingival.** 1. Los antígenos (Ag) de la placa difunden a través del epitelio de unión; 2. Las células de Langerhans del epitelio capturan y procesan los Ag.; 3. Las células presentadoras de Ag. (macrófagos y células de Langerhans) abandonan la encía a través de la vía linfática; 4. Las células presentadoras de Ag. llegan al ganglio linfático y comienzan a estimular a los linfocitos para producir una respuesta inmune específica; 5. Las células plasmáticas producen anticuerpos específicos contra los microorganismos periodontales en los ganglios linfáticos y regresan por los vasos sanguíneos a la encía; 6. Los anticuerpos abandonan la circulación y llegan al líquido crevicular por el trasudado proveniente de vasos inflamados y dilatados; 7. La acción de los anticuerpos sobre los microorganismos puede originar la destrucción de agregación, precipitación, destoxificación, opsonización y fagocitosis de las bacterias. - **B. Respuesta inmune celular del periodonto.** 1. Los antígenos (Ag) de la placa difunden a través del epitelio de unión; 2. Las células de Langerhans del epitelio capturan y procesan los Ag.; 3. Las células presentadoras de Ag. (macrófagos y células de Langerhans) abandonan la encía a través de la vía linfática; 4. Las células presentadoras de Ag. llegan al ganglio linfático y comienzan a estimular a los linfocitos para producir una respuesta inmune específica; 5. Proliferación de células B y T periodontalmente específicas (células plasmáticas) en los ganglios linfáticos e ingreso en circulación sanguínea; 6. Regreso al periodonto de linfocitos periodontalmente específicos y permanencia en los tejidos donde comienzan sus funciones mediadas por la inmunidad celular y humoral; 7. Las células plasmáticas producen anticuerpos locales, los que están controlados por las células T colaboradoras de fenotipo 2. La actividad inmunitaria mediada por las células está regulada por células T colaboradoras de fenotipo 1.

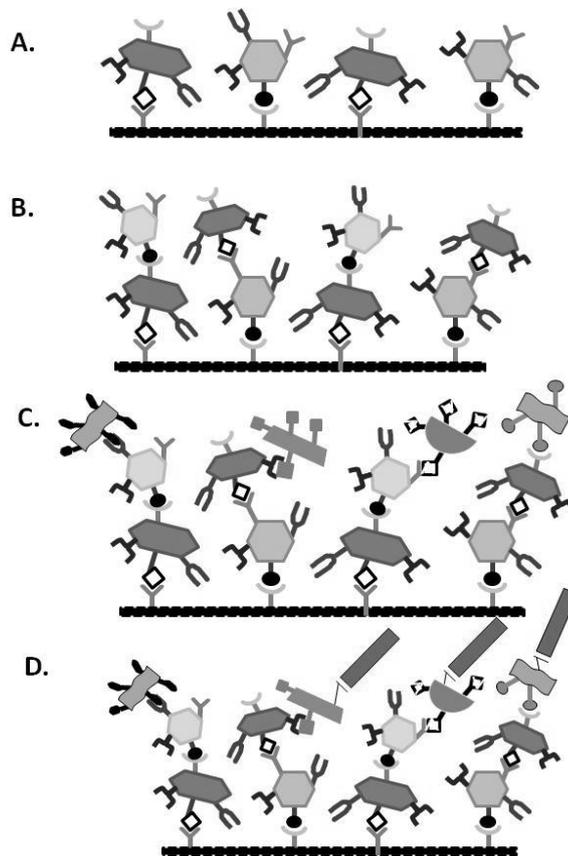
## COMUNICACIÓN CELULAR EN BACTERIAS

En el transcurso de la vida, todas las superficies de contacto del cuerpo están expuestas a la colonización por una amplia gama de microorganismos. La flora microbiana establecida suele vivir en armonía con el huésped. La renovación constante de las superficies por la descamación evita la acumulación de grandes masas de microorganismos.

Las biopelículas son comunidades microbianas que se asocian a cualquier superficie no descamables. En la boca, los dientes proveen superficies no descamativas y rígidas ideales para el establecimiento de depósitos bacterianos es decir de biopelículas, que en la cavidad bucal son conocidas como placas bacterianas. Las biopelículas están formadas por una o más comunidades de microorganismos, embebidos en un glicocálix, unidos a una superficie sólida. La acumulación y el metabolismo de las bacterias en las superficies de la cavidad bucal se consideran causas principales de caries dental, gingivitis, periodontitis, infección periimplantaria y estomatitis. Las investigaciones demuestran que la acumulación de bacterias en los dientes induce una respuesta inflamatoria en los tejidos gingivales.(Figura 10.4)

La razón por la que existen las biopelículas en la naturaleza es que ellas permiten a los microorganismos unirse y multiplicarse sobre distintas superficies. La mayor ventaja que ofrece la biopelícula a las bacterias sésiles (que forman parte de la biopelícula) es la de protección frente a microorganismos competidores, a sustancias potencialmente tóxicas del medio (procedentes del sistema defensivo del hospedador) y frente a sustancias antibióticas. La biopelícula facilita la captación de nutrientes, la alimentación cruzada (una especie provee a otra de nutrientes), la eliminación de productos metabólicos potencialmente dañinos y el desarrollo de un ambiente con las condiciones fisicoquímicas apropiadas para el desarrollo de sus integrantes(es decir, un potencial oxidorreductor adecuado). La supervivencia a largo plazo de las especies en la biopelícula es más probable si las especies colonizan múltiples sitios. Podemos considerar entonces las biopelículas de especies mixtas como los precursores primitivos de las organizaciones más complejas observadas en las especies eucariontes.

*Porphyromonas gingivalis* (PG) es un bacilo Gram(-) anaerobio, ampliamente reconocido como un factor predominante en la periodontitis en humanos. Este patógeno es quizás el microorganismo más estudiado a nivel molecular y su patogenicidad se atribuye a un grupo de posibles factores de virulencia, como proteinasas, lipopolisacáridos (LPS) y fimbrias. Estas y otras moléculas señal pueden habilitar de manera coordinada a PG para colonizar o invadir los tejidos del huésped y asegurar nutrientes críticos en su supervivencia; también desarrolla un sofisticado programa de tácticas para evadir varios puntos de control del sistema inmune innato. El Lipopolisacarido (LPS) es un componente de la membrana externa de las bacterias Gram(-) siendo un factor de virulencia importante por su capacidad de desencadenar la respuesta inflamatoria; también actúa como un mediador osteolítico, que estimula, primero, la producción de RANKL directamente en el osteoblasto, segundo producción de Prostaglandina E2 (PGE2) por el osteoblasto, tercero la diferenciación y activación de osteoclastos y cuarto la producción de citoquinas pro-inflamatorias.



**Figura 10.4.** Formación del biofilm dental supra y subgingival. A. Colonización primaria por bacterias facultativas predominantemente Gram (+); B. Cocos y bacilos Gram (+) facultativos que se coagregan y multiplican; C. Receptores de superficies sobre cocos y bacilos Gram (+) facultativos que permiten la adherencia posterior de los microorganismos Gram -, los cuales poseen capacidad insuficiente para adherirse directamente a la película; D. La heterogeneidad y la maduración de la placa aumentan con el tiempo. Como resultado de cambios ecológicos, más bacterias Gram (-) estrictamente anaerobias colonizan secundariamente y contribuyen a una mayor patogenicidad de la película.

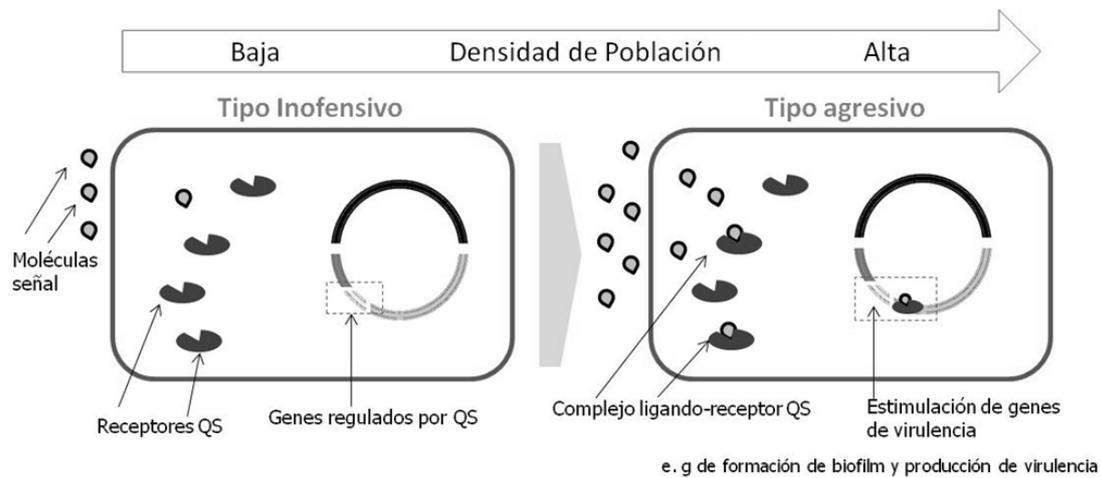
### ***Quorum Sensing (Qs)***

La comunicación entre las células bacterianas dentro de la biopelícula es necesaria para el desarrollo óptimo de la comunidad; se realiza mediante la producción de señales moleculares, como las encontradas en el QS. Alguna de las funciones de las biopelículas depende de esta capacidad de las bacterias. El QS implica la regulación de genes específicos mediante la acumulación de compuestos que funcionan como señales, para mediar la comunicación intercelular; depende de la densidad celular. Con pocas células, los compuestos que funcionan como señales pueden ser producidos en niveles bajos; sin embargo, la autoinducción lleva a aumentar su concentración a medida que aumenta la densidad. Una vez que estas señales alcanzan el umbral (densidad celular *quorum*), se activa la expresión genética. (Figura 10.5).

El QS le otorga a las biopelículas propiedades características. Por ejemplo, la expresión genética para la resistencia a los antibióticos a altas densidades celulares puede dar protección; también puede influir en la estructura de la comunidad alentando el crecimiento de especies beneficiosas para la biopelícula y desalentando el crecimiento de competidores. Por otra parte es posible que las propiedades fisiológicas de las bacterias de la comunidad puedan verse alteradas a través del QS. Se han detectado moléculas que

actúan como señales producidas por patógenos periodontales potenciales como *Porfiromona gingivalis*, *Prevotella intermedia* y *Fusobacterium nucleatum*.

La emisión de señales es la única forma de transferir información dentro de la biopelícula. La alta densidad de las células bacterianas facilita el intercambio de la información genética entre los microorganismos de la misma especie, de diferentes especies o de géneros distintos. Los mecanismos de señalización bacteriana desempeñan un papel fundamental en el establecimiento y progresión de la enfermedad periodontal. El conocimiento actual de estos mecanismos ofrece la posibilidad de desarrollar estudios sobre la expresión del QS en pacientes con esta enfermedad.



**Figura 10. 5.** *Quorum Sensing*: este mecanismo hace referencia a la regulación de genes específicos mediante la acumulación de compuestos que funcionan como señales, para mediar la comunicación intercelular entre microorganismos de biopelículas.

## SEÑALIZACIÓN EN EL CÁNCER

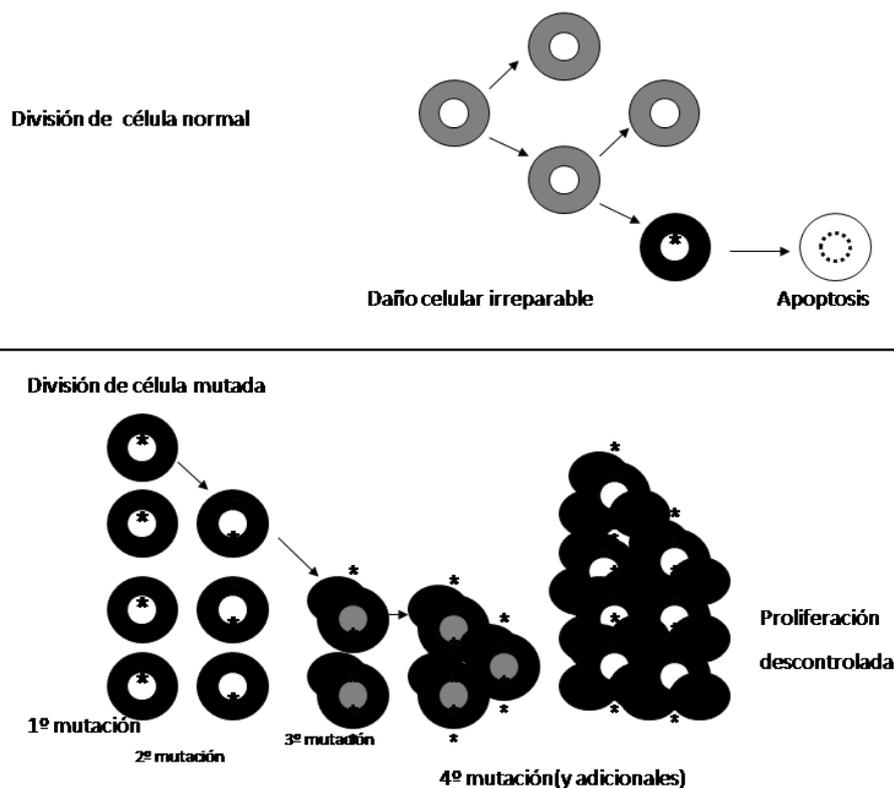
El cáncer es una de las principales causas de muerte en el mundo. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que 7.6 millones de personas murieron durante el año 2005 y que 84 millones morirán en los siguientes diez años si no se realizan acciones adecuadas. Más del 70% de los cánceres ocurren en países de medio o bajos recursos, donde se disponen escasos o inexistentes medios para la prevención, diagnóstico y tratamiento del cáncer.

Se estima que el 43% de los cánceres se deben al consumo de tabaco, a dietas no saludables, a consumo de alcohol y/o a la asociación con procesos infecciosos. Dentro de estos factores de riesgo, el tabaco es la causa primordial de la mayoría de los cánceres en el mundo, tales como cáncer de pulmón, cavidad bucal, faringe, laringe, esófago, estómago, páncreas, hígado, riñón, vejiga, útero y médula ósea. La exposición ambiental al humo del cigarrillo aumenta el riesgo de cáncer. Además, si al consumo de tabaco se le adiciona el consumo de alcohol, la persona expuesta a estos factores incrementa su riesgo de padecer esta enfermedad.

En esta patología casi siempre existe un largo intervalo entre el o los sucesos causales y el inicio de la enfermedad: la incidencia de cáncer de pulmón no empieza a aumentar

abruptamente hasta después de 10 o 20 años de fumar con intensidad; la incidencia de leucemias en Hiroshima y Nagasaki no aumento marcadamente hasta unos 5 años después la explosión de las bombas atómicas y no alcanzó su máximo hasta transcurridos 8 años; generalmente, los trabajadores industriales expuestos a agentes cancerígenos químicos durante un período limitado de tiempo no desarrollan los cánceres característicos de su ocupación hasta 10, 20 o incluso más años de exposición.

El cáncer es una proliferación acelerada, desordenada y descontrolada de células atípicas de un tejido; estas células invaden, desplazan y destruyen, localmente y a distancia, otros tejidos sanos del organismo. También se caracteriza por ser un proceso multifactorial, con múltiples etapas y como la mayoría de las enfermedades, tiene su origen en modificaciones del ADN. Las bases moleculares del cáncer indican que este se debe a mutaciones no letales, las cuales pueden ser adquiridas (en las células somáticas) o heredadas (en las células gaméticas). Cuando se acumula un número crítico de mutaciones (5 o 6) , las células salen de su patrón de crecimiento normal y pueden iniciar un tumor (Figura 10.6). En casi todos los casos examinados, la formación del tumor es generado a partir de una sola célula, por lo cual se dice que el cáncer es monoclonal.



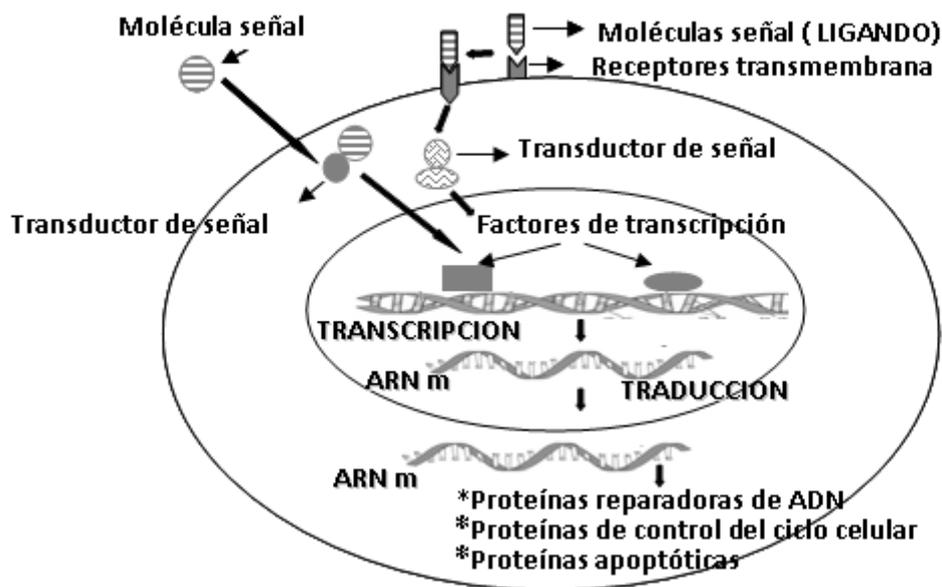
**Figura 10.6.** Pérdida del control del crecimiento normal que ocurre cuando se producen 5 o mas mutaciones en los genes que regulan la proliferación celular

Las células cancerosas se pueden diferenciar de las células normales por sus características morfológicas, posibles de ser observadas a microscopía óptica y/o electrónica. Las alteraciones morfológicas que estas células presentan son cambios de la relación núcleo-citoplasma, nucleolo prominente y pérdida de las características morfológicas típicas del tejido al que pertenecen. Los componentes del citoesqueleto se ven reducidos en tamaño y se encuentran desorganizados lo que trae aparejado un cambio de la morfología celular.

Estas células transformadas, frecuentemente, tienen complementos cromosómicos aberrantes, con algunos sectores de los mismos amplificados o translocados.

A nivel bioquímico, estas células, tienen un nivel más alto en su función glucolítica (independientemente de los niveles de oxígeno), debido a la modificación de las propiedades de las enzimas que participan de dicho proceso. En la superficie celular, también, se evidencian cambios en la naturaleza fosfolipídica como modificación del contenido de gangliósidos.

A nivel molecular, el cáncer presenta alterados los eventos genéticos en la ruta de transducción de señales que regulan la proliferación celular. Los diferentes pasos de esta ruta de señalización, están constituidos por proteínas que participan en el control del crecimiento y proliferación celular representadas por moléculas de señalización extracelular (ligandos), receptores de señales en la membrana celular o en el interior celular, transductores intracelulares de señales (mensajeros intracelulares), factores de transcripción, proteínas apoptóticas, proteínas de control del ciclo celular, y proteínas reparadoras del ADN (Figura 10.7) Estas proteínas están codificadas en el ADN y regulan el crecimiento y la división celular. De esta manera, si estos genes se mutan, puede producirse el cáncer.



**Figura 10. 7.** Diferentes moléculas proteicas involucradas en el proceso de señalización que induce la expresión de genes relacionados a la proliferación celular

Los genes que regulan las rutas de la proliferación celular reciben el nombre de oncogenes y genes supresores de tumores.

Los oncogenes son los genes que participan en el control del crecimiento celular. La modificación de estos genes determinará una expresión modificada de las proteínas que codifican, generando así una proliferación celular descontrolada. Se necesita una sola copia mutada del par de alelos del oncogén (ya que ejercen un efecto dominante) para producir cambios que pueden llevar al cáncer.

Los genes supresores de tumores se encuentran involucrados en caminos negativos de transducción de señales es decir, actúan como inhibidores de la proliferación celular; por

lo tanto si las proteínas que son codificadas por estos genes están modificadas, producirán una vía de transducción alterada que también llevará a un aumento de la proliferación celular. Las mutaciones en estos genes son recesivas, es decir que es necesario que ambos alelos estén mutados para que la célula comience a proliferar de manera descontrolada.

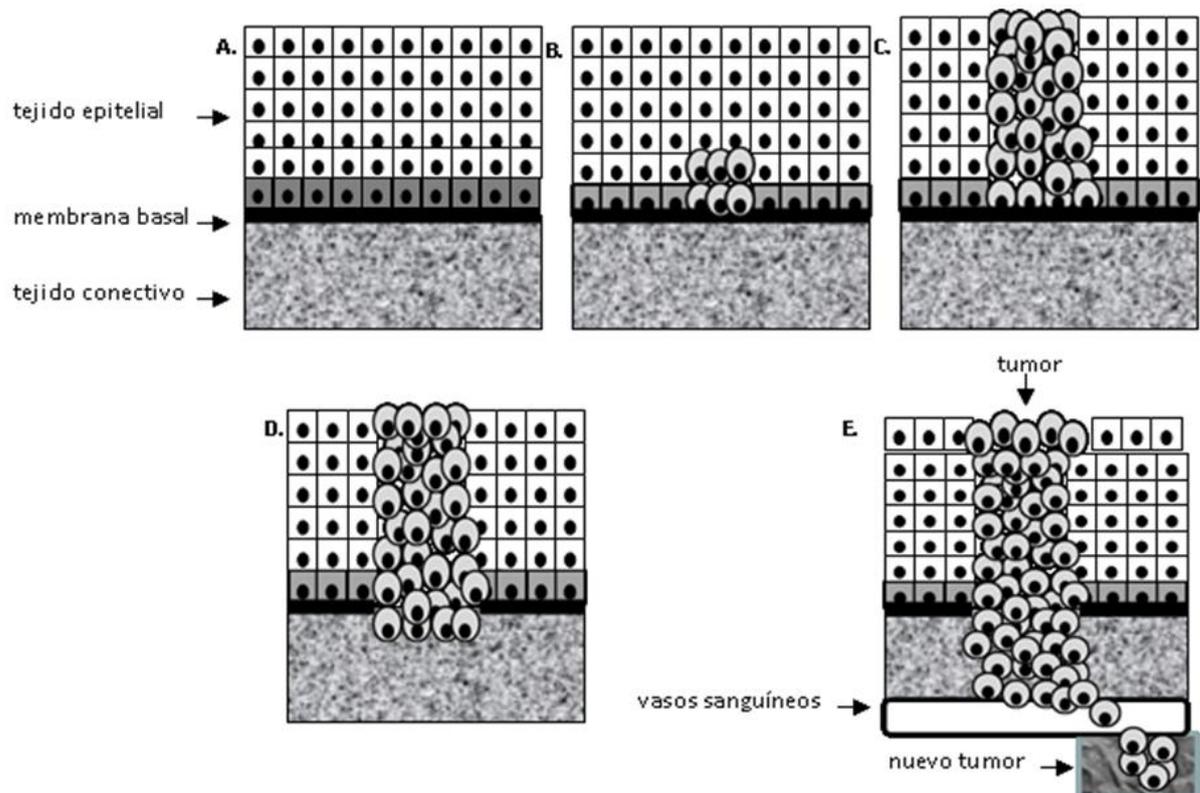
Un ejemplo de gen supresor de tumores lo constituye el gen p53. La proteína p53 está presente normalmente en todos los tipos de células, encontrándose en el núcleo donde funciona como un factor de transcripción. Coordina un sistema bien orquestado de detección y control del daño celular. Cuando ocurre daño, la actividad de la proteína p53 ayuda en la decisión entre el reparar el ADN dañado o inducir la muerte celular programada (apoptosis). El gen p53 estimula la transcripción de un grupo de genes como el gen p21; este gen es un regulador negativo de las quinasas dependientes de ciclinas, enzimas críticas en la progresión del ciclo celular y la división celular. Al estimular la transcripción del gen p21, p53 previene la proliferación celular dándole a la célula la oportunidad para reparar el ADN, si es posible; si el daño del ADN es sustancial y no puede repararse, p53 induce la apoptosis. La muerte de una célula que ha sufrido un daño muy importante en el ADN es beneficioso para el organismo porque previene que las células con mutaciones deletéreas sean replicadas. La mutación de p53 es uno de los cambios genéticos más frecuentes que se presencia en las células cancerosas. Es de gran importancia ya que se encuentra presente en un 50% de todos los cánceres.

Se dice entonces, que el cáncer es el resultado de la acumulación de lesiones genéticas en algunos de los genes, encargados de la regulación del crecimiento celular normal conduciendo a un desenfrenado crecimiento celular y tumorogénesis.

Las mutaciones de estos genes, así como las modificaciones de las proteínas que producen se pueden detectar, por la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o por inmunomarcación, en diferentes tejidos.

Histológicamente la acumulación de los cambios genéticos de la carcinogénesis, anteriormente mencionados, se pueden observar al microscopio óptico. Van desde la hiperplasia, seguida de displasia, displasia severa y eventual invasión y metástasis.

El cáncer oral es una neoplasia epitelial que comienza generalmente como un crecimiento clonal focal de células madres alteradas cerca de la membrana basal del epitelio de la mucosa bucal, que se expanden hacia arriba y lateralmente reemplazando al epitelio normal. El proceso neoplásico comienza con el epitelio normal progresando hacia hiperplasia luego hasta displasia, a carcinoma in situ, carcinoma invasivo al romperse la membrana basal y si las células neoplásicas pasan por vía sanguínea o linfática a un nuevo tejido se produce un carcinoma secundario. (Figura 10.8)



**Figura 10.8.** Carcinogénesis. A. Tejidos normales. B. Células mutadas que crecen formando un tumor benigno; C. El tumor benigno crece pero permanece dentro del tejido epitelial; D. Las células se vuelven invasivas, rompen la membrana basal e invaden el conectivo vecino; E. las células cancerosas invaden los capilares y son transportadas por el sistema circulatorio (vasos sanguíneos) a sitios distantes (1 de cada 1000 células sobrevivirá) .Luego estas células invaden un nuevo órgano (metástasis) y crecen en él, formando un nuevo tumor maligno.

## CONCEPTOS ESENCIALES

- ☞ Concepto comunicación celular
- ☞ Estructuras y procesos involucrados en la comunicación celular. Complejo ligando-receptor.
- ☞ Principales tipos de comunicación celular en organismos eucariotas multicelulares según la distancia entre células (según distancia /según tipo de molécula señal).
- ☞ Señales en el sistema nervioso. Sinapsis nerviosa
- ☞ Señales en el sistema inmunológico.
- ☞ Señales en el cáncer
- ☞ Señales en bacterias: quorum sensing

## BIBLIOGRAFIA

- Amerongen AV, Veerman EC. (2002). Saliva- the defender in oral cavity. *Oral Diseases*; 8: 12-22.
- Arango Prado M, Llanes Fernández L, Díaz Román T, Faxas García M. (1997). La apoptosis: sus características y su papel en la transformación maligna de la célula. *Rev. Cubana Oncol.*; 13(2):126-134.
- Chavez-Vereau N, Alarcón-Palacios M. Enfermedad gingival en adolescentes, diagnóstico y tratamiento Enfermedad gingival en adolescentes: Diagnóstico y tratamiento. Reporte de Caso. *Rev Estomatol Herediana* 2012; 22(3): 167-70.
- Díaz Caballero A; Vivas Reyes R; Puerta Llerena L; Ahumado Monterrosa M; Cabrales Salgado R; Alejandra Herrera Herrera; Simancas Pallares M. Periodontitis, *Porphyromonas gingivalis* y su relación con la expresión de quorum sensing. Una revisión *Rev Cubana Estomatol* 2010; 47(4) : 404-416.
- Gariglio P, López-Bayghen E, Álvarez-Salas LM. Virus y cáncer humano. Genética molecular del cáncer cervicouterino. *Rev Inst Nal Cancerol (Mex)* 1999; 45(3): 170-176.
- Lindhe. Periodontología clínica e implantología odontológica. 4° edición.
- Meek.D. (2003). The p53 response to DNA damage. *Repair.*; 3: 1049-1056.
- Moreno Correa S, Contreras Rengifo A .Mecanismos moleculares implicados en la destrucción ósea en la periodontitis. Revisión de la literatura *Rev. Clin. Periodoncia Implantol. Rehabil. Oral* 2013; 6 (3) ON LINE.
- Ortiz Arduán A, Marrón Ochoa B. OPGL. /RANKL y remodelado óseo. *Opgl/rankl and bone remodelling. Rev Esp Enferm Metab Oseas.* 2001;10:41-46
- Polverini PJ, Nor JE. Apoptosis and predisposition to oral cancer. *Crit. Rev Oral Biol Med* 1999; 10(2):139.
- Roa JC, Roa I, Melo A, Araya JC, Villaseca MA, Flores M, Schneider B. p53 gene mutation in cancer of colon and rectum. *Rev. Med. Chi* 2000; 128(9):996-1004.
- Soto AM, Sonnenschein C. The somatic mutation theory of *cancer: growing problems with the paradigm?* *BioEssays.* 2004;26 :1097–1107.
- Todd R; Bruce Donoff R and Wong D. The Molecular Biology of Oral Carcinogenesis: Toward a Tumour Progression Model (Special Contribution). *J. Oral Maxillofac. Surg* 1997; 56: 613-623.

## **Parte 5.**

# **METODOLOGÍAS DE LA BIOLOGÍA CELULAR Y MOLECULAR PARA EL DIAGNÓSTICO Y PREVENCIÓN EN SALUD**

# 11

## Métodos para Estudio en Biología Oral

---

La Biología Celular y Molecular cuenta con una serie de métodos que permiten a los profesionales de la salud realizar diagnósticos más precisos y en etapas tempranas de las enfermedades orales.

Una de estas metodologías es la microscopía; la cual se fundamenta en que las células y sus componentes son más pequeños que el poder de resolución del ojo humano (100  $\mu\text{m}$ , es decir puede observar dos puntos separados por una distancia superior a 0,1 mm; a una distancia menor de separación los verá como un solo punto. ) y no pueden ser observados por el ojo desnudo. En los tres siglos transcurridos desde que *Robert Hooke* observó por primera vez la estructura de un corcho mediante un microscopio simple, se han acumulado una profusión de conocimientos, tanto acerca de las estructuras de las células y de sus partes como de los procesos dinámicos que caracterizan la célula viva. Estos conocimientos surgieron de modo explosivo después de desarrollarse nuevas y mejores técnicas para el estudio de la célula y sus contenidos

El tipo de microscopio más utilizado es el microscopio óptico, que se sirve de la luz visible para crear una imagen aumentada del objeto. El microscopio óptico más simple es la lente convexa doble con una distancia focal corta. Estas lentes pueden aumentar un objeto hasta 15 veces. Por lo general se utilizan microscopios compuestos, que disponen de varias lentes con las que se consiguen aumentos mayores. Algunos microscopios ópticos pueden aumentar un objeto por encima de las 2.000 veces.

Por otra parte existen otras técnicas que aplican los conocimientos básicos celulares y moleculares para estudiar biomoléculas como ácidos nucleicos, proteínas, lípidos e hidratos de carbono.

### ¿CÓMO SE APLICAN ESTOS CONOCIMIENTOS EN LA ODONTOLOGÍA?

*La mayoría de las patologías no transmisibles son consideradas complejas en su etiología y generar conflicto al momento de diagnosticarlas tempranamente, lo cual permitiría iniciar el tratamiento temprano y mejorar la calidad de vida de las personas.*

## **MICROSCOPIA**

La Biología Celular, la Histología, la Citología, son disciplinas ligadas al desarrollo y perfeccionamiento de técnicas e instrumentos cada vez más sofisticados.

Entre los diferentes métodos de estudio que permitieron avanzar en el conocimiento de la estructura y funcionamiento de tejidos y sus células, se destacan las técnicas de observación microscópica.

Casi durante 200 años el microscopio óptico fue un instrumento poco conocido y utilizado por unos pocos, y recién en el siglo XIX tuvo su resurgimiento cuando fue utilizado para la observación y estudio de células. De esta forma contribuyó a la aparición de la Biología Celular como ciencia independiente.

Los conocimientos avanzaron con los aportes de nuevas técnicas de observación microscópica: a fines del siglo XIX se contó con métodos de tinción apropiados para distinguirlos diferentes componentes celulares y tisulares; a mediados del siglo XX se desarrolló el microscopio electrónico de transmisión, que permitió visualizar la ultraestructura celular; posteriormente, el microscopio electrónico de barrido proporcionó una imagen tridimensional de las superficies celulares y más recientemente se agregó el microscopio confocal láser, que puede analizar diferentes planos de una célula entera.

Un microscopio es un instrumento que amplifica una imagen y permite la observación de mayores detalles de los posibles a simple vista. Existen diferentes tipos de microscopios pero en esencia son dos las bases sobre las cuales funcionan, una es la luz blanca (microscopio óptico) y los haces de emisión de electrones (microscopio electrónico).

### **El microscopio óptico**

El fundamento del funcionamiento del microscopio es que cuando se acerca un observador a un objeto, crece el ángulo visual y ese objeto parece ser mayor. Sin embargo, por debajo de una determinada distancia (unos 25 cm.) entre el ojo y el objeto, éste no se ve con claridad. Este límite se debe a la capacidad máxima de deformación del cristalino. Si se sitúa entre el ojo y el objeto un sistema óptico capaz de aumentar el ángulo visual, se podrá ver el objeto con mayor amplitud y claridad.

Ese sistema óptico es el MICROSCOPIO que produce una imagen aumentada de un objeto no visible de forma que sea perceptible por el ojo humano. Esta ampliación de la imagen se puede conseguir de dos formas: a) por ondas luminosas en el microscopio óptico o b) por haz de electrones en el microscopio electrónico.

### **Algunos términos que describen las características del microscopio**

Aumento: relación entre el tamaño a simple vista y el tamaño observado con el microscopio (es el número de veces que se ve el tamaño de un objeto por encima de su valor real). En el microscopio compuesto se calcula multiplicando el aumento individual del objetivo por el aumento individual del ocular. Se expresa mediante un número seguido del signo “por” (x).

Poder de resolución: capacidad de mostrar como distintos y separados dos puntos muy cercanos. Determina la máxima amplificación útil del microscopio.

Limite de resolución: Es la distancia mínima que debe existir entre dos punto para su perfecta discriminación. Depende de la longitud de onda (L) y de la apertura numérica (AN): cuanto menor es L y/o mayor la AN, mayor es la resolución. La resolución máxima de un microscopio óptico es de 0,2  $\mu\text{m}$ .

Apertura numérica: capacidad de la lente para juntar los rayos de luz proyectados hacia ella. Determina la eficacia del condensador y del objetivo. La AN depende del índice de refracción (IR) del medio que hay entre la muestra y la lente, y del seno de la mitad del ángulo del cono de luz que penetra en la lente ( $\text{sen } \alpha$ ).

$$\text{AN} = \text{IR} \times \text{sen}\alpha$$

Si se rellena el espacio existente entre la muestra y el objetivo no con aire, sino con una sustancia de mayor IR (ej. aceite), se consigue que la mayor parte de los rayos perdidos por los fenómenos ópticos ocasionados en el condensador y en el portaobjetos, se refracten y penetren en el objetivo, con lo que se incrementa la resolución del microscopio.

### **Partes del microscopio óptico**

El microscopio óptico consta de una parte mecánica y una parte óptica.

a) Parte mecánica.

Tubo: es una cámara oscura unida al brazo mediante una cremallera. Tiene el revólver con los objetivos en su parte inferior y los oculares en el extremo superior.

Brazo: es una columna perpendicular al pie del microscopio. Puede ser arqueado o vertical y une al pie con el tubo.

Platina: es una plataforma horizontal con un orificio central, sobre el que se coloca la preparación, que permite el paso de los rayos procedentes de la fuente de iluminación situada por debajo. Dos pinzas sirven para retener el portaobjetos sobre la platina y un sistema de cremallera guiado por dos tornillos de desplazamiento permite mover la preparación de delante hacia atrás o de izquierda a derecha y viceversa. En la parte posterior de uno de los laterales se encuentra un vernier que permite fijar las coordenadas de cualquier campo óptico; de esta forma se pueden acudir a él cuando interesa.

Pie: sirve como base del microscopio y tiene un peso suficiente para dar estabilidad al aparato. En los microscopios antiguos tenía forma de herradura o de trípode, pero en la actualidad suele ser una plataforma rectangular. En él se integra la fuente luminosa.

Tornillos macro y micrométricos: son los tornillos de enfoque, mueven la platina arriba y hacia abajo. El macrométrico lo hace de forma rápida y el micrométrico de forma lenta. Llevan incorporado un mando de bloqueo que fija la platina a una determinada altura.

## b) Parte óptica

Oculares: Están colocados en la parte superior del tubo. Se denomina así porque están muy cercanos al ojo. Su función es la de captar y ampliar la imagen formada en los objetivos. En los microscopios modernos hay dos oculares (microscopios binoculares) que están unidos mediante un mecanismo que permite ajustar la distancia interpupilar. En general los más utilizados son los de 10X (producen un aumento de 10 veces).

Objetivos: están colocados en la parte inferior del tubo insertados en una pieza metálica, denominada revólver, que permite cambiarlos fácilmente. Generan una imagen real, invertida y aumentada. Los más frecuentes son los de 4, 10, 40 y 100 aumentos. Éste último se llama de inmersión ya que para su utilización se utiliza aceite de cedro sobre la preparación. En la superficie de cada objetivo se indican sus características principales, aumento, apertura numérica, y llevan dibujado un anillo coloreado que indica el número de aumentos (rojo 4X, amarillo 10X, azul 40X y blanco 100X).

Condensador: el condensador es un sistema de lentes situados bajo la platina. Su función es la de concentrar la luz generada por la fuente de iluminación hacia la preparación. En el interior del condensador existe un diafragma-iris cuya función es limitar el haz de rayos que atraviesa el sistema de lentes eliminando los rayos demasiado desviados.

Fuente de iluminación: se trata de una lámpara halógena de intensidad graduable. Está situada en el pie del microscopio. Se enciende y se apaga con un interruptor. La fuente de luz también puede ser externa al aparato.

### **Tipos de microscopios ópticos**

Simple: el microscopio más simple es una lente convergente, la lupa (o microscopio estereoscópico). Consta de una base, en la que se sitúa la platina, y de la que emerge una columna que soporta las lentes y el mando de enfoque. El objeto se coloca entre la lente y el foco, de modo que la imagen es virtual y está a una distancia que es la distancia mínima de visión nítida, alrededor de 25 cm. Sólo sirve para exámenes superficiales (disección de animales, observación de colonias, detección de quistes de parásitos, etc). Se consigue un número de aumentos de entre 4 y 60.

Óptico compuesto: un microscopio compuesto es un microscopio óptico que tiene más de una lente de objetivo. Los microscopios compuestos se utilizan especialmente para examinar objetos transparentes, o cortados en láminas tan finas que se transparentan. Se emplea para aumentar o ampliar las imágenes de objetos y organismos no visibles a simple vista. (Son los más utilizados)

De campo oscuro: El microscopio de campo oscuro utiliza un haz enfocado de luz muy intensa en forma de un cono hueco concentrado sobre el espécimen. El objeto iluminado dispersa la luz y se hace así visible contra el fondo oscuro que tiene detrás (figura 1.13), como las partículas de polvo iluminadas por un rayo de sol que se cuela en una habitación cerrada. Por ello las porciones transparentes del espécimen quedan oscuras, mientras que las superficies y partículas se ven brillantes, por la luz que reciben y dispersan en todas las

direcciones, incluida la del eje óptico que conecta el espécimen con la pupila del observador. Esta forma de iluminación se utiliza para analizar elementos biológicos transparentes y sin pigmentar, invisibles con iluminación normal, sin fijar la muestra.

*De contraste de fases:* permite observar células sin colorear y resulta especialmente útil para células vivas. Este aprovecha las pequeñas diferencias de los índices de refracción en las distintas partes de una célula y en distintas partes de una muestra de tejido. La luz que pasa por regiones de mayor índice de refracción experimenta una deflexión y queda fuera de fase con respecto al haz principal de ondas de luz que pasaron la muestra. Aparea otras longitudes de onda fuera de fase por medio de una serie de anillos ópticos del objetivo y del condensador, anula la amplitud de la porción fuera de fase inicial del haz de luz y produce un contraste útil sobre la imagen. Las partes oscuras de la imagen corresponden a las porciones densas del espécimen; las partes claras de la imagen corresponden a porciones menos densas. Por lo tanto estos microscopios se utilizan para observar células vivas, tejidos vivos y cortes semifinos no coloreados. Dos modificaciones del microscopio de fase son el microscopio de interferencia y el microscopio de interferencia diferencial.

*De Fluorescencia:* es una variación del microscopio de luz ultravioleta en el que los objetos son iluminados por rayos de una determinada longitud de onda. La imagen observada es el resultado de la radiación electromagnética emitida por las moléculas que han absorbido la excitación primaria y re-emitido una luz con mayor longitud de onda. Para dejar pasar sólo la emisión secundaria deseada, se deben colocar filtros apropiados debajo del condensador y encima del objetivo. Se usa para detectar sustancias con auto-fluorescencia (vitamina A) o sustancias marcadas con fluorocromos.

El fenómeno de la fluorescencia se produce cuando un electrón de un átomo absorbe toda la energía de una determinada longitud de onda de la luz, saltando a otros orbitales. Es una situación inestable durante la cual se emite la mayor parte de la energía que se ha absorbido (con mayor longitud de onda) y vuelve a desplazarse a su orbital.

Aprovechando este fenómeno, se han creado los fluorocromos.

## **El microscopio electrónico**

Un microscopio electrónico es aquél que utiliza electrones en lugar de fotones o luz visible para formar imágenes de objetos diminutos. Los microscopios electrónicos permiten alcanzar una capacidad de aumento muy superior a los microscopios convencionales (hasta 2 aumentos comparados con los de los mejores microscopios ópticos) debido a que la longitud de onda de los electrones es mucho menor que la de los fotones "visibles".

Un microscopio electrónico, funciona con un haz de electrones generados por un cañón electrónico, acelerados por un alto voltaje y focalizados por medio de lentes magnéticas (todo ello al alto vacío ya que los electrones son absorbidos por el aire). Los electrones atraviesan la muestra (debidamente deshidratada) y la amplificación se produce por un conjunto de lentes magnéticas que forman una imagen sobre una placa fotográfica o sobre una pantalla sensible al impacto de los electrones que transfiere la imagen formada a la

pantalla de un ordenador. Los microscopios electrónicos sólo se pueden ver en blanco y negro, puesto que no utilizan la luz, pero se le pueden dar colores en el ordenador.

## **PREPARACIÓN DE MUESTRAS**

Las técnicas utilizadas para observar al microscopio son muy diversas. La mayor parte del estudio de las diferentes muestras se formula en términos de la microscopía óptica. Sin embargo información más detallada se fundamenta en la microscopía electrónica, tanto de transmisión como de barrido. La microscopía electrónica, dado su alto poder de resolución, suele ser el último paso en la adquisición de datos al que se recurre entre las múltiples técnicas auxiliares de la biología celular y molecular.

El material biológico que se quiere estudiar con el microscopio puede observarse sin preparar, es lo que se llama examen inmediato o al estado fresco, tal como ocurre cuando se usa el microscopio de contraste de fase para observar microorganismos (como las amebas), cuando se estudian cultivos de tejidos o células; o cuando se realizan coloraciones vitales

Sin embargo para hacer un estudio detallado, el material debe ser convenientemente tratado para que reúna todas las condiciones de transparencia, grosor y tamaño que permitan observarlo. En este caso es necesario prepararlo.

Las preparaciones pueden ser de dos tipos: temporales y permanentes

### **a) Preparaciones temporales.**

Se hacen en el momento y luego se desechan, son fáciles de preparar no se pueden conservar por mucho tiempo y no permiten estudios detallados (frotis sanguíneo, citología exfoliativa).

La técnica más comúnmente usada, en preparaciones temporales para microscopía óptica son el frotis sanguíneo y la citología exfoliativa.

1. Frotis sanguíneo El objetivo de realizar un frotis o extendido sanguíneo, es obtener una delgada capa de sangre periférica para realizar un estudio de la morfología de las células sanguíneas (eritrocitos y leucocitos) y la proporción de cada tipo de leucocito (fórmula leucocitaria relativa).

2. Citología exfoliativa El citodiagnóstico se basa en el estudio de células que se descaman espontánea o artificialmente de las capas más superficiales de los epitelios estratificados no queratinizados La citología exfoliativa es un importante método auxiliar en el diagnóstico de algunas enfermedades de naturaleza neoplásica e inflamatoria..

## b) Preparaciones permanentes

Estas preparaciones se conservan por mucho tiempo, permiten un estudio más profundo pero requieren técnicas más complejas y prolongadas (preparaciones histológicas de tejidos). La histotecnología es la ciencia que estudia los fundamentos técnicos y la secuencia de manipulaciones que se realizan para analizar los tejidos de los seres vivos.

Las técnicas que permiten obtener un preparado para el estudio de las muestras al microscopio constan de varios pasos.

- a. **Obtención del material:** se puede realizar por biopsia, que es el estudio anatomopatológico que se efectúa con una muestra de órgano o tejido vivo o por necropsia que es el examen de una muestra obtenida de un cadáver. Para microscopía óptica (MO) el tamaño de la muestra que se obtiene debe de ser de 2-3 cm., variando según el estudio para el cual se va a utilizar. Las muestras pueden obtenerse seccionando segmentos pequeños con elementos bien afilados. O también se puede obtener un órgano completo si el mismo es pequeño. Los tamaños de muestras para microscopía electrónica de transmisión (MET) son mucho más pequeños, no mayores de 1 a 3 mm, puesto que no interesa ver la organización general del tejido sino detalles del mismo.
- b. **Fijación:** Es indispensable para interrumpir instantáneamente los procesos vitales de las muestras obtenidas conservando e inmovilizando las estructuras de los diferentes tejidos. De este modo se preservan las muestras con las mismas características que tenían “in vivo”. La fijación se debe realizar lo más pronto posible. Los compuestos más utilizados, para la fijación, en el caso de la MO son Formol, Alcohol y Solución fijadora de Bouin.
- c. La preparación de rutina de los especímenes para la MET, comienza con la fijación con glutaraldehído (que preserva la ultraestructura de los tejidos y además de algunas enzimas), es seguida de un lavado con un buffer y de una postfijación con tetróxido de osmio (que protege las lipoproteínas naturales de los tejidos evitando su ruptura y coagulación). El tetróxido de osmio debe utilizarse con mucho cuidado pues es sumamente tóxico.
- d. **Deshidratación:** Consiste en eliminar toda el agua de los tejidos para luego reemplazarla por un medio que la solidifique (paso que se denomina inclusión). Los medios más comúnmente usados para la inclusión no son hidrosolubles, por lo que tenemos que sustituir el agua del tejido por un solvente orgánico que sea miscible con dichos medios. Para MO la deshidratación, se realiza por inmersión de la muestra en alcoholes de graduación creciente. Iniciando con alcohol al 50 %, y siguiendo luego con una solución al 60%, al 70%, al 80%, al 90%, al 96%, es decir se debe ir alcanzando paulatinamente el alcohol al 100 % para eliminar totalmente el agua. Si se colocara el tejido en una solución al 100% de alcohol, inmediatamente después de la fijación, el agua saldría muy rápido del tejido y este se deformaría. Luego de deshidratar el tejido, se pasa a una solución de una sustancia que es miscible tanto en alcohol como en el medio de inclusión a utilizar: el xileno o xilol que solo es soluble en alcohol al 100%. Este último paso se llama aclaramiento ya que el tejido se torna transparente o claro en el xileno, debido a que cambia su índice de refracción. Para MET se utilizan graduaciones crecientes de

acetona. Se aconseja el uso de acetona por que permite lograr la deshidratación en pocos pasos y la inclusión posterior en resinas. Se emplean concentraciones de 50%, 75% 90% y 100%.

- e. **Inclusión:** Después de eliminar el agua la misma se reemplaza por un medio que endurezca la muestra para que luego pueda ser cortada. En MO se incluye generalmente en parafina, gelatina o celoidina. La inclusión se logra al infiltrar la parafina líquida, o cualquier medio de inclusión, en estado líquido al tejido. Por lo general se coloca la muestra de tejido en un recipiente y se le agrega la parafina fundida a 60<sup>a</sup> C, se coloca luego en una estufa entre 30 minutos a 6 horas, manteniendo siempre la temperatura a 60<sup>a</sup> C. Debido al calor, el xilol se evapora y los espacios anteriormente ocupados por ellos son ahora ocupados por la parafina. Después se coloca la pieza y un poco de parafina fundida en un molde de papel o metal de forma rectangular y se deja solidificar a temperatura ambiente. Se forma así un bloque sólido de parafina con el trozo de tejido incluido, al que se denomina taco de parafina. En MET el medio de inclusión más usado, para la observación de la ultraestructura, celular, son las resinas tipos epoxi (por ejemplo Araldita o Epon según sus nombres comerciales) o resinas acrílicas (LRWhite según su nombre comercial). El endurecimiento del medio de inclusión utilizando resinas es por polimerización.
- f. **Corte y montaje:** las muestras, previamente al corte, deben montarse sobre elementos que permitan sostenerlas en el micrótopo o ultramicrótopo. El taco así se puede cortar en secciones lo suficientemente delgadas, que permitan el paso de la luz. En MO el corte se realiza con aparatos especiales llamados micrótopos, que constan de cuchillas muy afiladas de acero inoxidable, obteniéndose cortes de entre 5 a 7  $\mu\text{m}$  de espesor. Los cortes se colocan sobre portaobjetos a los que se les ha agregado una pequeña cantidad de albúmina que actúa como adhesivo. Para MET es necesario lograr cortes muy finos del material biológico que no superen los 150nm. Para ello se utilizan micrótopos especiales llamados ultramicrótopos. Debido al limitado poder de penetración de los electrones, el espesor de los cortes varía entre 50 nm y 150 nm. Las cuchillas utilizadas en estos aparatos son de vidrio o diamante. Los cortes obtenidos son demasiado finos para poder ser manipulados, por lo tanto se los hace flotar desde el filo de la cuchilla en la superficie de una bandeja llena de líquido. Luego se recuperan y se colocan en rejillas de malla de cobre, níquel, oro o molibdeno.
- g. **Hidratación:** Una vez realizada la inclusión de los cortes, estos aún no son aptos para su examen con el microscopio, puesto que los tejidos se hallan infiltrados en parafina y carecen de color. La parafina debe ser eliminada y la muestra nuevamente hidratada. Para ello los cortes se incluyen de nuevo en xilol, y luego se pasan por una serie de graduaciones decrecientes de alcohol hasta llegar a una solución 100% de agua. Ya rehidratada la muestra se puede teñir. En MET no se realiza rehidratación.
- h. **Coloración:** En microscopía óptica, los tejidos deben colorearse para inducir la absorción diferencial de la luz de manera que puedan verse los componentes del tejido. Existen diferentes tipos de coloraciones para microscopía óptica. Estudiaremos las topográficas y las histoquímicas

## Técnicas para observar células sueltas

**a. Frotis sanguíneo** El objetivo de realizar un frotis o extendido sanguíneo, es obtener una delgada capa de sangre periférica para realizar un estudio de la morfología de las células sanguíneas (eritrocitos y leucocitos) y la proporción de cada tipo de leucocito (fórmula leucocitaria relativa).

### **b. Citología exfoliativa**

El citodiagnóstico se basa en el estudio de células que se descaman espontánea o artificialmente de las capas más superficiales de los epitelios estratificados no queratinizados. Como la mucosa que reviste la superficie interna de la boca. La citología exfoliativa es un importante método auxiliar en el diagnóstico de algunas enfermedades de naturaleza neoplásica e inflamatoria.

## Coloraciones topográficas

Dan una visión de conjunto de la estructura de un tejido. Son las llamadas coloraciones de rutina. Ejemplo: Hematoxilina y Eosina (H/E), Azul de Toluidina (ATO).

El principio de la coloración se basa en la afinidad de ciertos elementos celulares o tejidos por una sustancia colorante determinada.

Un colorante básico es una molécula de anilina que tiene una o más cargas positivas en su porción coloreada y su fórmula general se representa:



Los colorantes básicos reaccionan con los grupos aniónicos de los tejidos, como son los grupos fosfato de los ácidos nucleicos (ADN y RNA), los grupos sulfato de los glucosaminoglucanos y los grupos carboxilo de las proteínas.

La hematoxilina no es un colorante básico en sentido estricto. Se la utiliza con un mordiente (intermediario), entre el componente del tejido y la anilina, y es por esto que la coloración con hematoxilina se asemeja a la tinción que produce un colorante básico. La unión en el complejo TEJIDO – MORDIENTE – HEMATOXILINA, permite que cuando la Hematoxilina se coloca en agua no se disocie del tejido, sino que permanezca firmemente adherida.

Un colorante ácido lleva una carga negativa en la porción coloreada de la molécula y su fórmula general se representa:



Los colorantes ácidos se unen primariamente a los componentes del tejido por medio de enlaces electrostáticos de manera similar pero opuesta a la de los colorantes básicos. Las anilinas ácidas reaccionan con grupos catiónicos, como los grupos amino ionizados de las proteínas.

Cualquier componente de los tejidos que reaccione con un colorante básico (o con hematoxilina) se dice que es basófilo y que presenta basofilia. Por ejemplo: la

heterocromatina y los nucleolos por sus grupos fosfato ionizados; ergatoplasma (RER del citoplasma) por sus grupos fosfato ionizados; la matriz del cartílago por grupos sulfato ionizados.

Los componentes tisulares que se tiñen de colorantes ácidos se dice que son acidófilos y que presentan acidofilia. Son acidófilos por ejemplo: la mayor parte del citoplasma no especializado; los filamentos citoplasmáticos; las fibras extracelulares. Siempre debido a grupos amino ionizados

La hematoxilina (H) es un colorante que se comporta como básico, pues tiene afinidad por las estructuras ácidas. Tiñe el núcleo (rico en ácidos nucleicos) de color violeta, por lo que se dice que el núcleo es basófilo (es decir tiene afinidad por lo básico).

El Azul de Toluidina (ATO): es un colorante básico que permite identificar las estructuras basófilas, como el núcleo o el RER, tiñéndolas de azul.

La eosina (E) es un colorante ácido que tiene afinidad por estructuras básicas, las cuales se dicen son acidófilas, como es el caso del citoplasma de algunas células.

### Coloraciones histoquímicas

Son un conjunto de técnicas que permiten determinar compuestos químicos dentro de las células y su distribución en tejidos y órganos. Ejemplos de coloraciones histoquímicas son: el PAS, el Azul de Toluidina (ATO) cuando da metacromasia en presencia de glicosaminoglicanos, el Alcian Blue (AB).

A continuación se mencionan las colorantes histoquímicas usadas más frecuentemente.

*Azul de Toluidina (ATO):* este es un colorante básico que en determinadas situaciones colorea de rojo púrpura, esto se conoce como **metacromasia**. La metacromasia es el fenómeno por el cual un colorante (por ejemplo azul de Toluidina o la tionina) cambia de color tras reaccionar con un componente del tejido. Esto se debe a que en tejidos con altas concentraciones de polianiones, las moléculas del colorante se polimerizan entre si y sus propiedades de absorción son diferentes de las propiedades de las moléculas individuales. Se interpreta que la metacromasia refleja gran cantidad de cargas aniónicas muy cercanas unas a otras en el tejido, una situación prevalente por ejemplo en la sustancia fundamental del cartílago y en los gránulos de los mastocitos. De este modo el Azul de Toluidina tiñe a estos de color púrpura. Los componentes tisulares que pueden colorearse metacromáticamente, se denominan cromótopos, y son principalmente los glucosaminoglucanos sulfatados y las nucleoproteínas.

*Método del ácido peryódico-Schiff (PAS):* permite identificar y localizar glucoproteínas de las cubiertas celulares y de las láminas basales, el glucógeno que es una inclusión citoplasmática y los glucosaminoglucanos. Los tiñe de color rojo magenta.

Lo que hace el ácido peryódico es romper la unión de los anillos de las hexosas o de las hexoaminas de los glucosaminoglucanos, formando grupos aldehídos y haciéndolos reaccionar con el reactivo de Schiff. El Reactivo de Schiff es una leucofucsina o bisulfato de fucsina, incoloro, que puede formar un color rojo estable producto de adición con grupos aldehídos.

*Azul Alciano o Alcian Blue (AB):* este es un colorante que pone de manifiesto glucosaminoglucanos ácidos (GAGs) que se colorean de un característico color azul turquesa. Puede unirse al carboxilo del ácido siálico, a aniones sulfato y a los ácidos

urónicos. Cuando se lo utiliza a pH 1 se tiñen específicamente los glicosaminoglicanos ácidos sulfatados, que son los únicos grupos disociados a este grado de acidez.; a pH 2,5 se colorean los glicosaminoglicanos sulfatados y no sulfatados. Se suele usar combinado con PAS. (2.19.B).

Una vez teñida a muestra, con cualquiera de las coloraciones mencionadas, se deshidrata nuevamente, de tal manera que pueda fijarse de modo permanente el cubreobjetos utilizando un medio adecuado para el montaje (por ejemplo una gota de Bálsamo de Canadá o similar). Los medios de montaje pueden ser miscibles o no en agua. Si son miscibles en agua ya no es necesaria la deshidratación después del teñido, se puede montarlo directamente. El cubreobjetos no solo protege el tejido, sino que se requiere para observar el corte con un microscopio.

Para MET, tinción significa aumentar el contraste de un tejido depositando en él moléculas de materiales de elevada densidad, tales como iones de metales pesados. Estos se unen a los tejidos durante la fijación, la deshidratación o al sumergir las muestras en soluciones de tales iones después del corte.

El colorante se puede utilizar antes de la inclusión, como ocurre con el tetróxido de osmio que se emplea de rutina y se une a los componentes fosfolipídicos de las membranas, agregando densidad a las mismas; también se utilizan los colorantes después de la inclusión como es el caso del nitrato de uranilo que se agrega a las soluciones alcohólicas usadas en la deshidratación, con el fin de agregar densidad a los componentes de las uniones celulares y a otros sitios. La inmersión secuencial en soluciones de acetato de uranilo y citrato de plomo se usa rutinariamente para teñir los cortes antes de observarlos con microscopio electrónico de transmisión. Es muy importante observar y fotografiar los cortes lo más rápido posible para impedir el depósito de polvo o el deterioro del material debido a reacciones con las sustancias utilizadas para aumentar el contraste.

### **¿Cómo se observan las muestras con los diferentes microscopios?**

Al MO observamos las muestras directamente por los lentes oculares.

Al MET la imagen final se mira en una pantalla fosforescente. Las partes de la muestra atravesada por los electrones se observan claras; las partes que han absorbido y dispersado los electrones aparecen oscuras. Por arriba o por debajo de la pantalla visora se puede colocar una placa fotográfica o una grabadora para registrar la imagen de modo permanente.

En el microscopio electrónico de barrido (MEB) la imagen se consigue por la recorrida del haz electrónico sobre la superficie de un tubo de televisor. Los electrones reflejados por la superficie y los expulsados desde la superficie son recogidos por un detector, o más, y reprocesados para formar una imagen de tipo tridimensionales en un tubo de rayos catódicos de alta resolución (TRC). Luego se pueden tomar fotografías del TRC, para registrar los datos o la imagen puede grabarse.

### **Técnicas para observar tejidos duros**

Tanto el tejido óseo (que constituye los huesos) como la dentina, el esmalte y el cemento (tejidos que constituyen los dientes), son tejidos que presentan una matriz extracelular

calcificada, de gran dureza. Es por ello que se hacen necesarios procesamientos especiales para preparar cortes histológicos de tejidos duros. Los métodos más utilizados para ello son la descalcificación (desmineralización) y el desgaste.

*Desmineralización (Descalcificación):* consiste en la eliminación de sales de calcio de la matriz extracelular utilizando agentes descalcificantes como ácidos orgánicos (ácido nítrico al 5% en solución acuosa) o agentes quelantes de intercambio iónico (citrato de sodio, EDTA). Luego la técnica de procesamiento del material continúa, tal como si fueran tejidos blandos, para lo cual es indispensable que el tejido conserve sus afinidades tintoriales. Este proceso es ideal para el estudio de la pulpa dental, que es el único tejido no calcificado del elemento dentario.

*Desgaste:* esta técnica permite estudiar la matriz inorgánica de los tejidos mineralizados anteriormente mencionados. Para ello se utilizan piedras o discos abrasivos gruesos primero y luego otro fino, hasta obtener cortes de aproximadamente 50  $\mu$ m de espesor. Este corte se puede montar directamente sobre un portaobjeto (no es necesario colorear por los diferentes índices de refracción de los tejidos), colocando previamente una gota de medio de montaje sobre la muestra y se cubre luego con un cubreobjeto. Previamente al montaje se puede realizar una impregnación argéntica para un mejor contraste de las estructuras obtenidas. Con esta técnica podemos ver tejido óseo y tejidos duros dentarios, como esmalte, dentina y cemento. La pulpa dental desaparece con esta técnica, solo queda en su lugar una cavidad.

## **Tinción de GRAM**

La tinción de Gram es uno de los métodos de tinción más importantes en el laboratorio bacteriológico. Su utilidad práctica es indiscutible y en el trabajo microscópico de rutina del laboratorio de Microbiología las referencias a la morfología celular bacteriana (cocos, bacilos, positivos, negativos, etc) se basan justamente en la tinción de GRAM. Esta tinción se denominada así por el bacteriólogo danés Christian Gram, quien la desarrolló en 1844. Sobre la base de su reacción a la tinción de Gram, las bacterias pueden dividirse en dos grupos, grampositivas y gramnegativas (en este caso, los términos positivo y negativo no tiene nada que ver con carga eléctrica, sino simplemente designan dos grupos morfológicos distintos de bacterias).

Las bacterias gram-positivas y gram-negativas tiñen de forma distinta debido a las diferencias constitutivas en la estructura de sus paredes celulares. La pared de la célula bacteriana sirve para dar su tamaño y forma al organismo así como para prevenir la lisis osmótica. El material de la pared celular bacteriana que confiere rigidez es el peptidoglicano. La pared de la célula gram-positiva es gruesa y consiste en varias capas interconectadas de peptidoglicano así como algo de ácido teicoico. Generalmente, 80%-90% de la pared de la célula gram-positiva es peptidoglicano. La pared de la célula gram-negativa, por otro lado, contiene una capa mucho más delgada, únicamente de peptidoglicano y está rodeada por una membrana exterior compuesta de fosfolípidos, lipopolisacáridos, y lipoproteínas. Sólo 10% - 20% de la pared de la célula gram-negativa es peptidoglicano.

## **ESTUDIO DE PROTEÍNAS Y ÁCIDOS NUCLEICOS?**

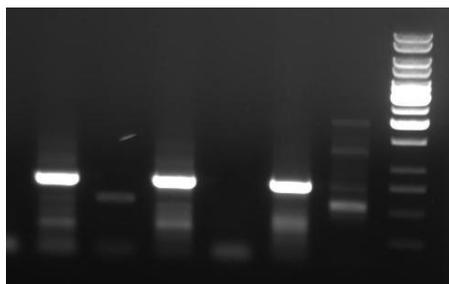
En general, con excepción del trauma, las enfermedades y/o desórdenes patológicos pueden asociarse a fallas genéticas, ya sea a nivel mutacional o epigenético, por lo cual el estudio de los niveles moleculares y celulares permite comprender las intrincadas relaciones que influyen en el proceso de salud-enfermedad en el hombre.

Como ya se ha estudiado en sub-unidades anteriores los seres vivos están compuestos por biomoléculas como las proteínas y los ácidos nucleicos. Las proteínas participan conformando a los organismos vivos sus estructuras y como enzimas a nivel funcional. La información necesaria para sintetizar proteínas está contenida en los ácidos nucleicos. El estudio de estas moléculas ha dado origen a una disciplina llamada Biología Molecular. Esta disciplina junto a la Genética Molecular estudian el mecanismo bioquímico por el cual ocurren numerosos procesos esenciales para la vida además es una herramienta fundamental en la búsqueda de moléculas marcadores de inicio o riesgo de patologías.

### **Técnicas para el estudio de ácidos nucleicos**

#### **Electroforesis en gel de agarosa.**

Los ácidos nucleicos están constituidos por una sucesión lineal de nucleótidos (pentosa + base nitrogenada + grupo fosfato). Para formar una hebra de ADN o ARN los cuatro nucleótidos constituyentes se unen linealmente mediante uniones químicas covalentes llamadas fosfodiéster. En esta unión, el grupo fosfato actúa como “enganche” entre un nucleótido y su vecino adyacente. Este grupo fosfato está cargado negativamente. La sucesión de fosfatos, tanto del ADN bicatenario como del ARN monocatenario, le proporcionan a las moléculas de los ácidos nucleicos una carga neta negativa. Esta carga neta negativa permite que los ácidos nucleicos migren al polo positivo cuando son colocados entre los dos polos de un campo eléctrico en medio de un buffer conductor (electroforesis). Si este fenómeno de migración a través del buffer es interrumpido con una matriz sólida tipo gel de agarosa (polisacárido), se obliga a las hebras de los ácidos nucleicos a interactuar con el poro del gel (electroforesis en gel de agarosa). El gel actúa como una “esponja” de poro constante que dificulta la migración de las hebras. Los fragmentos de ácidos nucleicos más largos encontrarán mayor dificultad para abrirse camino dentro del gel que los más cortos. Así, los fragmentos más largos se retrasarán en su migración con respecto a los más cortos. A lo largo del tiempo, se observarán bandas separadas en el gel, en cada banda habrá múltiples copias de fragmentos de aproximadamente el mismo largo. Y como los ácidos nucleicos son moléculas lineales, el largo se corresponde al peso molecular, por tanto, la electroforesis en gel de agarosa, separa fragmentos de ácidos nucleicos según su peso molecular.



**Figura 11.1.** Gel de electroforesis de agarosa donde se observan los fragmentos de ADN (franja brillante); sobre el lado derecho se observa un patrón de barras que es el patrón de peso molecular.

### **Digestión con enzimas de restricción.**

Las enzimas de restricción son proteínas que tienen la capacidad de reconocer una secuencia de ADN bicatenario y cortar la unión fosfodiéster, una vez por cada hebra. Estas enzimas son de origen bacteriano, por su actividad se las llama también endonucleasas de restricción y son utilizadas para cortar el ADN en secuencias específicas. Si combino las técnicas antes mencionadas puedo por ejemplo, purificar el ADN total de un organismo, y mediante enzimas de restricción cortarlo en diversos sitios específicos y mediante electroforesis en gel de agarosa puedo separar el fragmento cortado del resto. Si el fragmento fuera un gen, mediante esta técnica podría aislarlo.

### **Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR)**

En el proceso de replicación del ADN las siguientes moléculas son indispensables: el ADN que quiero replicar, la ADN polimerasa, los cuatro nucleótidos (ATCG) y unas pequeñas secuencias de ácidos nucleicos que actúan como iniciador del proceso de replicación (primers o iniciadores). Estas moléculas están naturalmente en la célula, sin embargo actualmente se pueden purificar y disponerse en un tubo permitiendo la replicación del ADN completamente *in vitro*. Para replicarse en la célula (*in-vivo*), el ADN abre sus hebras transformándose en monocatenario, para ello utiliza una enzima que rompe la unión “puente de hidrógeno” que vincula las hebras complementarias (Helicasa). *In vitro* esta enzima puede reemplazarse por la acción del calor. Entre 80-90 °C el ADN doble hebra se transforma en simple hebra sin ningún daño en el resto de la molécula. Cuando la temperatura disminuye, la unión “puente de hidrógeno” se restablece reconstituyendo la doble hebra. Sin embargo a esta temperatura se daña irreversiblemente la ADN polimerasa de la mayoría de los organismos. Excepto la de aquellos organismos que han evolucionado en ambientes de alta temperatura. Por ejemplo la bacteria *Thermophilus aquaticus* vive en geisers a 70°C y puede replicar su ADN normalmente. Actualmente se ha podido purificar la ADN polimerasa de estos organismos (Taq polimerasa) a fin de utilizarla en un proceso *in-vitro* para llevar a cabo la replicación del ADN de manera cíclica. Esta reacción se conoce como PCR y se realiza en un aparato que calienta la muestra a 90°C para que el ADN se haga monocatenario, luego enfría hasta 60°C para que los primers se adhieran y la Taq polimerasa replique el ADN molde. Luego, ciclos sucesivos de calentamiento/enfriamiento permiten la replicación sucesiva en proyección geométrica. El final del proceso, es la amplificación específica de un segmento de ADN.

## **Técnicas para el estudio de proteínas.**

### **Electroforesis en gel de poliacrilamida**

Las proteínas están constituidas por una sucesión lineal de aminoácidos. Para formar una proteína los veinte aminoácidos se unen linealmente mediante uniones químicas covalentes llamadas “uniones peptídicas”. Además de la secuencia lineal de aminoácidos (estructura primaria), las proteínas se pliegan formando estructuras tridimensionales. La actividad biológica de una proteína y sus propiedades dependen de su estructura tridimensional. Existen numerosos compuestos químicos capaces de romper la estructura tridimensional de una proteína sin afectar su estructura primaria (desnaturalizarla). Estos compuestos son detergentes cargados negativamente que además de desnaturalizarla cargan la proteína negativamente. Esta carga neta negativa permite que las proteínas se comporten electroquímicamente como una “varilla flexible negativa” y migren al polo positivo cuando son colocados entre los dos polos de un campo eléctrico en medio de un buffer conductor (electroforesis). Si este fenómeno de migración a través del buffer es interrumpido con una matriz sólida tipo gel de poliacrilamida (polisacárido), se obliga a las proteínas desnaturalizadas a interaccionar con el poro del gel (electroforesis en gel de poliacrilamida). El gel actúa como una “esponja” de poro constante que dificulta la migración de la proteína desnaturalizada. Las proteínas desnaturalizadas más largas encontrarán mayor dificultad para abrirse camino dentro del gel que las más cortas. Así, las “varillas” más largas se retrasarán en su migración con respecto a las más cortas. A lo largo del tiempo, se observarán bandas separadas en el gel, en cada banda habrá múltiples copias de proteínas de aproximadamente el mismo largo. Y como las proteínas son moléculas lineales, el largo se corresponde al peso molecular, por tanto, la electroforesis en gel de poliacrilamida, separa proteínas según su peso molecular.

### **Inmunocitoquímica**

Es una técnica utilizada para la localización de moléculas en los tejidos mediante el empleo de anticuerpos (proteínas del tipo inmunoglobulina G). Esta técnica se basa en la gran especificidad y alta afinidad que tienen los anticuerpos para reconocer a moléculas y unirse a ellas. La metodología general que caracteriza esta técnica se basa en la detección de la molécula problema mediante la utilización de un anticuerpo específico (anticuerpo primario). En esta etapa primaria se forma un complejo antígeno-anticuerpo unido específicamente con alta afinidad. Posteriormente una segunda molécula acomplejada a una sonda fluorescente (anticuerpo secundario) interacciona con el anticuerpo primario revelando su presencia y/o localización. Este anticuerpo secundario puede tener varias moléculas fluorescentes provocando una amplificación de la señal de detección.

Los anticuerpos son producidos por unas células del sistema inmunitario denominados linfocitos B. La producción masiva de anticuerpos se produce en un animal cuando le inyectamos la molécula que pretendemos reconocer. El animal reconoce tal molécula como extraña y elabora anticuerpos contra ella. Estos anticuerpos pasan al suero sanguíneo que se extrae del animal inmunizado y a partir del cual se purifican los anticuerpos producidos. Estos anticuerpos se usarán posteriormente en la técnica inmunocitoquímica. Las moléculas complejas como la proteínas tienen en su estructura varios determinantes

antigénicos, es decir, diversos lugares que son capaces de desencadenar una respuesta inmune. Ello implica que cada determinante antigénico activará un clon, grupo de de linfocitos B, que producirá anticuerpos contra él. Los anticuerpos de todos los clones de linfocitos B activados por la molécula inyectada irán a parar al suero. Cuando se emplean sueros purificados de este tipo en inmunocitoquímica se dice que se están empleando anticuerpos policlonales. Existe una técnica que permite aislar y cultivar en el laboratorio (in vitro) de forma individualizada a cada uno de los clones activados durante la respuesta inmune. Cada uno de esos cultivos producirá un tipo de inmunoglobulina G que reconocerá sólo a uno de los determinantes antigénicos de la molécula inyectada. A estos anticuerpos se les denomina monoclonales ya que proceden de linfocitos que producen inmunoglobulinas idénticas.

### **Proteína p53**

El **gen p53** o **TP53** se encuentra en el brazo corto del cromosoma 17 (17p13) y codifica un factor de transcripción nuclear. Resulta esencial para inducir la respuesta de la célula ante el daño del ADN, deteniendo el ciclo celular en caso de mutación. El gen p53 es un gen supresor tumoral que desempeña un papel importante en apoptosis y control del ciclo celular. Un p53 defectuoso podría permitir que las células anormales proliferen dando por resultado cáncer (alrededor de un 50 % de todos los tumores humanos contienen mutaciones en p53). Las mutaciones en la proteína de supresión tumoral p53 son las alteraciones genéticas más comúnmente observadas en el cáncer humano. En cerca de la mitad de todos los cánceres aparecen mutaciones en p53 que inactivan esta proteína y en muchos otros cánceres están implicados oncogenes virales o celulares que inactivan la proteína p53 normal

### **SALIVA Y SALUD ORAL**

La saliva es una secreción compleja proveniente de las glándulas salivales mayores en el 93% de su volumen y de las menores en el 7% restante, las cuales se extienden por todas las regiones de la boca excepto en la encía y en la porción anterior del paladar duro. Es estéril cuando sale de las glándulas salivales, pero deja de serlo inmediatamente cuando se mezcla con el fluido crevicular, restos de alimentos, microorganismos, células descamadas de la mucosa oral, etc (1).

Las glándulas salivales están formadas por células acinares y ductales, las células acinares de la parótida producen una secreción esencialmente serosa y en ella se sintetiza mayoritariamente la alfa amilasa, esta glándula produce menos calcio que la submandibular, las mucinas proceden sobre todo de las glándulas submandibular y sublingual y las proteínas ricas en prolina e histatina de la parótida y de la submandibular. Las glándulas salivales menores son esencialmente mucosas.

La secreción diaria oscila entre 500 y 700 ml, con un volumen medio en la boca de 1,1 ml. Su producción está controlada por el sistema nervioso autónomo. En reposo, la secreción oscila entre 0,25 y 0,35 ml/mn y procede sobre todo de las glándulas submandibulares y sublinguales. Ante estímulos sensitivos, eléctricos o mecánicos, el volumen puede llegar hasta 1,5 ml/mn. El mayor volumen salival se produce antes, durante y después de las

comidas, alcanza su pico máximo alrededor de las 12 del mediodía y disminuye de forma muy considerable por la noche, durante el sueño.

El 99% de la saliva es agua mientras que el 1% restante está constituido por moléculas orgánicas e inorgánicas. La saliva es un buen indicador de los niveles plasmáticos de diversas sustancias tales como hormonas y drogas, por lo que puede utilizarse como método no invasivo para monitorizar las concentraciones plasmáticas de medicamentos u otras sustancias.

La cantidad normal de saliva puede verse disminuida, se habla entonces de hiposalivación, esta disminución afecta de manera muy significativa a la calidad de vida de un individuo así como a su salud bucal, los principales síntomas y signos asociados a la hipofunción salival son: sensación de boca seca o xerostomía, sed frecuente, dificultad para tragar, dificultad para hablar, dificultad para comer alimentos secos, necesidad de beber agua frecuentemente, dificultad para llevar prótesis, dolor e irritación de las mucosas, sensación de quemazón en la lengua y disgeusia. Los signos más frecuentemente encontrados son: pérdida del brillo de la mucosa oral, sequedad de las mucosas que se vuelven finas y friables, fisuras en el dorso de la lengua, queilitis angular, saliva espesa, aumento de la frecuencia de infecciones orales, especialmente por *Candida* spp, presencia de caries en lugares atípicos y aumento de tamaño de las glándulas salivales mayores.

El diagnóstico de la hipofunción de las glándulas salivales se basa en datos derivados de la sintomatología que refiere el paciente, de la exploración clínica, mediante la constatación de los signos clínicos expuestos y de la medición del flujo salival o sialometría cuantitativa. La determinación etiológica de dicha hipofunción requiere, en ocasiones, de exploraciones complementarias de diagnóstico por imagen, hoy por hoy básicamente la resonancia magnética (RM) o de la realización de un estudio histológico precedido por una biopsia.

Aunque con menor frecuencia, la secreción salival puede verse aumentada, a esta situación se le denomina hipersialia, sialorrea o ptialismo y puede ser fisiológica o patológica. El diagnóstico se realiza por la sintomatología que refiere el paciente, el cual experimenta la incomodidad de tener que deglutir constantemente la saliva o bien en los paráliticos cerebrales o pacientes que presentan otros trastornos neurológicos graves se produce un babeo constante que ocasiona frecuentes lesiones erosivas en los labios, y en la piel de la cara y del cuello, que pueden sobreinfectarse. La sialometría cuantitativa mostrará un incremento del flujo salival no estimulado.

## **ANTIDEPRESIVOS Y SALUD ORAL**

La saliva, fluido orgánico complejo producido por las glándulas posee una serie de mecanismos destinados a regular la población bacteriana de la boca; dentro de los cuales se pueden reconocer: la *debridación* (eliminación de tejido necrótico) y *lavado* de las superficies mucosas y dentarias, donde la saliva limpia por un efecto mecánico de arrastre, en un proceso comparable al de las lágrimas en los ojos, el moco nasal y la expectoración pulmonar. Además, la saliva posee IgA secretora, que contribuye a la agregación bacteriana, impidiendo la unión de éstas a las superficies orales y facilitando su arrastre hacia el estómago. La presencia de lisozima en la saliva contribuye también a neutralizar bacterias presentes en la boca. El equilibrio del pH bucal es favorecido por la acción buffer

de la saliva, y esta acción se prolonga incluso hacia el esófago. Por otra parte la saliva colabora en los procesos cristalográficos de maduración del esmalte dental en individuos jóvenes, así como constituye el vehículo último mediante el cual se incorporan fluoruros y otros minerales que fortalecen la estructura molecular de las piezas dentarias durante toda la vida del individuo

La mayoría de los fármacos que tienen acción antidepresiva, así como otras drogas usadas en el manejo de los cuadros depresivos son hiposalivantes. Una de las principales acciones asociadas al uso de fármacos antidepresivos es la hiposialia (disminución del flujo salival) son las caries dentarias, la candidiasis oral y en algún grado la gingivitis y periodontitis.

La hiposialia constituye uno de los factores relevantes que afectan negativamente el estado de salud de los tejidos orales en el individuo, ya que la saliva tiene importantes roles como elemento protector. Una de las principales consecuencias de la hiposialia en un tiempo prolongado es un aumento de las caries.

La saliva posee una función protectora de mucosas, hidratando permanentemente las paredes de la boca, dando una superficie lubricada para que las funciones de fonarticulación se desarrollen correctamente. Por otra parte, la película formada por la saliva colabora en impedir o disminuir la absorción en la mucosa de una serie de sustancias potencialmente dañinas para los tejidos, provenientes de los alimentos o de sustancias del humo del tabaco, por ejemplo.

Uno de los efectos más negativos que puede generar una hiposialia es el aumento en la presencia de caries. Esta enfermedad infectocontagiosa es causada principalmente por el *Streptococcus mutans*, que se instala precozmente en la primera infancia, se organiza junto a otras bacterias como placa bacteriana (biofilm), y genera la infección crónica que se conoce bajo el nombre de caries dental.

En un comienzo la lesión es asintomática, pero cuando alcanza la dentina se hace dolorosa frente a estímulos térmicos u osmóticos (como los alimentos dulces). Posteriormente se agregan otras especies bacterianas (como el *Lactobacillus acidophilus*), lo que complica el cuadro. Cuando alcanza la pulpa, normalmente se produce progresivamente la necrosis séptica de ésta, pudiendo la infección diseminarse hacia el hueso o hacia los tejidos blandos de la cara.

## CONCEPTOS ESENCIALES

- ☐ Poder de resolución-Límite de resolución
- ☐ Unidades de medida utilizadas en microscopía
- ☐ Partes del microscopio óptico (MO)
- ☐ Fundamento a partir del cual funciona el MO
- ☐ Fundamento a partir del cual funciona el Microscopio electrónico
- ☐ Diferentes tipos de microscopios ópticos que se utilizan en Biología Celular.
- ☐ Técnicas permiten estudiar proteínas en tejidos humanos.
- ☐ Explica en qué procesos celulares se basa la técnica de inmunocitoquímica
- ☐ Menciona técnicas que permiten estudiar ácidos nucleicos (ADN/ARN) en tejidos humanos y en bacterias.
- ☐ Explica en qué procesos celulares se basa el estudio de los ácidos nucleicos
- ☐ ¿Qué aspectos celulares de relevancia clínica permite estudiar el ADN?
- ☐ ¿Qué aspectos celulares de relevancia clínica permite estudiar el ARN?

- ☞ Células de los tejidos del cuerpo humano.
- ☞ Características generales y función.
- ☞ Reconocimiento de tipos celulares básicos en preparados histológicos.

## **BIBLIOGRAFÍA**

- Alberts B y colaboradores. Introducción a la Biología Celular. Editorial Médica Panamericana. 2ª edición. Buenos Aires, 2006.
- Curtis H. Biología. Editorial Médica Panamericana. 7ª edición. Buenos Aires, 2008.
- Rojas G, Latorre R, Ortega AV. Depresión Mayor y Salud Oral: Rol de los Fármacos Antidepresivos Rev Chil Neuro-Psiquiat 2000; 38(2): 126-130
- Sadava D y colaboradores. Vida. La ciencia de la Biología. Editorial Médica Panamericana. 8ª edición. Buenos Aires, 2009.
- Zárate de Gelfo, Ana María, Llanes Mario. Guía para Trabajos Prácticos de Microscopía Cátedra "A" de Biología Celular ISBN978-987-05-8308-0. Año 2010.

## GLOSARIO

**Acantólisis:** es el resultado del ataque de los anticuerpos contra las proteínas de los desmosomas que produce la separación de los queratinocitos de la epidermis. Estos queratinocitos libres se denominan acantocitos.

**Acidogénicas:** bacterias capaces de generar ácidos (como el ácido láctico) por la degradación de los hidratos de carbono) en ausencia de oxígeno (proceso de fermentación).

**Acinos:** estructuras constituidas por células secretoras, que forman parte de todas las glándulas de secreción externa. Ej. Acinos de las glándulas salivales que pueden ser mucosos (cuando la secreción es espesa) o serosos (cuando la secreción es más líquida).

**Acidúricas:** bacterias capaces de sintetizar ácidos a pesar de encontrarse en un medio con esas condiciones.

**Adhesión:** interrelación entre los microorganismos y el huésped, que permite la colonización de los tejidos del mismo. Ej. Adhesión de microorganismos a las superficies de los dientes.

**Aerobio:** una célula, un organismo o cualquier proceso metabólico que ocurre en presencia de oxígeno molecular.

**Agenesia:** desarrollo incompleto o imperfecto de un órgano o falta de partes del mismo.

**Agente etiológico:** entidad biológica, física o química capaz de causar alguna enfermedad.

**Agregación y coagregación:** unión entre bacterias de la misma o diferente especie que permite la acumulación y la formación de colonias.

**Alimentos industrializados:** alimentos que han sido sometidos a un tratamiento especial para que permanezcan en buen estado por largos períodos de tiempo.

**Amelogénesis:** proceso por el cual se forma el tejido dentario llamado esmalte.

**Amelogénesis imperfecta:** trastorno del desarrollo dental en el cual los dientes están cubiertos con una capa de esmalte delgada que se forma de manera anormal.

**Amplificación:** proceso por el que se seleccionan secuencias de un gen para una replicación (duplicación) diferencial. Creación de copias múltiples de un gen en particular.

**Anaerobio:** una célula, un organismo o cualquier proceso metabólico que funciona en ausencia de oxígeno molecular.

**Angiogénesis:** proceso fisiológico que consiste en la formación de vasos sanguíneos nuevos a partir de los vasos preexistentes. Es un fenómeno normal (crecimiento del organismo y la cicatrización de las heridas), sin embargo también es un proceso fundamental en la transformación maligna del crecimiento tumoral.

**Anticuerpos:** glicoproteínas producidas por las células del sistema inmunitario del cuerpo cuando detecta sustancias extrañas llamadas los antígenos. Pueden encontrarse en forma soluble en la sangre u otros fluidos corporales o actuando como receptores en los linfocitos B. Son empleados por el sistema inmunitario para identificar y neutralizar los antígenos.

**Apical:** en una célula se refiere a la cara de la misma que mira hacia una luz o cavidad.

**Atípicas (células):** células con atipías. Las atipías celulares son alteraciones en la forma, tamaño y proceso de división de las mismas.

**Autoanticuerpo:** anticuerpo dirigido contra un autoantígeno, es decir, contra un componente normal de los tejidos.

**Azúcares fermentables:** hidratos de carbono de bajo peso molecular que pueden servir de sustratos a las enzimas del metabolismo eucariota y procariota para la producción de energía. Glucosa, sacarosa y maltosa son algunos ejemplos de azúcares fermentables.

**Bacterias predadoras:** bacterias que se alimentan de otras bacterias. Son esenciales para el equilibrio de las comunidades microbianas naturales.

**Bactericida:** efecto que produce la muerte a una bacteria. Está producido por sustancias bactericidas; estas sustancias son secretadas por los organismos como medios defensivos contra las bacterias. Los antibióticos son sustancias bactericidas.

**Basal:** en una célula es la cara opuesta a la cara apical.

**Basofilia:** zona con afinidad por colorantes básicos.

**Basófilo:** que tiene afinidad por lo básico. En la célula cualquier estructura que se tiñe con colorantes básicos.

**Biomateriales:** sustancia o combinación de sustancias, de origen natural o sintético, diseñadas para actuar interfacialmente con sistemas biológicos con el fin de evaluar, tratar, aumentar o sustituir algún tejido, órgano o función del organismo humano.

**Bolsa periodontal:** profundización patológica del surco gingival, es decir, una fisura patológica entre la parte interna de la encía y la superficie del diente.

**Buffer conductor:** solución amortiguadora que se elabora a un pH que permite el paso de la corriente eléctrica, es decir que permite el tránsito de electrones del polo (+) al (-). En química las soluciones buffer, amortiguadoras o tampones, son soluciones que resisten los

cambios de pH ( $-\log[H]$ ), es decir que pueden soportar el agregado de ácidos ( $H^+$ ) o bases ( $OH^-$ ) sin modificarse los valores de pH a las que fueron diseñadas.

**Canal iónico de cloruro:** proteína transmembrana que contiene poros acuosos; al abrirse permiten el paso selectivo de iones cloruro a través de las membranas celulares.

**Carcinógenos:** agentes físicos, químicos o biológicos potencialmente capaces de producir cáncer cuando son expuestos a tejidos vivos.

**Carcinoma metastático:** tumor caracterizado por su diseminación fuera del sitio de origen afectando a órganos o tejidos situados en otras zonas del cuerpo, incluso en zonas distantes.

**Carcinoma in situ:** es cuando el tumor no ha roto la membrana basal del epitelio en el que se ha originado; es decir no ha invadido otros tejidos.

**Cariogénico:** agente que es capaz de producir o inducir la producción de caries.

**Cebadores (*primers*):** fragmento corto de RNA o de DNA de cadena sencilla, necesario para el funcionamiento de las polimerasas.

**Célula diana:** es aquella que posee los receptores de membrana específicos (proteínas integrales) que le permiten responder o reaccionar ante un estímulo.

**Célula epitelial:** es una célula que puede tener forma aplanada o cilíndrica y puede presentarse en uno o varios estratos; su función es revestir exteriormente el organismo y de recubrir el interior de sus órganos huecos. Corresponde al tejido epitelial.

**Célula mesenquimática:** es una célula que corresponde al tejido embrionario mesenquimático; procede del mesodermo durante el desarrollo embrionario. El mesénquima da lugar a los vasos sanguíneos y órganos cardiovasculares, músculo liso, mesotelio, sistema linfático y al tejido conectivo propiamente dicho.

**Citocinas:** grupo de proteínas de bajo peso molecular (menos de 30 kDa) que actúan mediando interacciones complejas entre células linfoides, inflamatorias y hematopoyéticas. Sus funciones son muy variadas: diferenciación y maduración de células del sistema inmunitario; comunicación entre células del sistema inmunitario.

**Citotóxicos:** agentes tóxicos para una célula. Ejemplo las sustancias secretadas por las células especializadas del sistema inmune (linfocitosT).

**Corticoides:** hormonas secretadas por la corteza suprarrenal o sus análogos sintéticos. Las acciones farmacológicas incluyen efectos sobre el balance hidroelectrolítico, reducción de la inflamación, supresión del sistema inmunitario y estimulación de la gluconeogénesis.

**Cresta neural:** población transitoria de células, que se originan entre la placa neural y el ectodermo superficial. Las células de la cresta neural pierden su carácter epitelial y se transforman en células migratorias. Las células de la cresta neural migran distancias considerables para generar diversos tipos celulares como son: el esqueleto craneofacial, células neuronales y gliales del sistema nervioso sensorial simpático y parasimpático, células medulares de la glándula suprarrenal, las lepto-meninges y todos los melanocitos del cuerpo.

**Denticiones temporales:** primera dentición que comienza a aparecer en boca hacia los 6 meses con la erupción de los incisivos centrales inferiores, para ir completándose hasta los 2-2,5 años de edad. Estas piezas serán reemplazadas, en distintas etapas, por los elementos dentarios permanentes.

**Dentina:** tejido mineralizado, aunque en menor proporción que el esmalte. Se encuentra formando parte tanto de la corona como de la raíz de los elementos dentarios. La dentina proporciona elasticidad al esmalte el cual a pesar de su dureza es frágil.

**Dentinogénesis imperfecta:** defecto hereditario de la dentina (consulte este término) caracterizado por una estructura anómala de la dentina que da lugar a un desarrollo anómalo de los dientes.

**Determinantes antigénicos (o epítipo):** es la porción de una macromolécula que es reconocida por el sistema inmunitario; es la secuencia específica a la que se unen los anticuerpos

**Dioxinas:** contaminantes ambientales que pertenecen a la llamada «docena sucia»: un grupo de productos químicos peligrosos que forman parte de los llamados contaminantes orgánicos persistentes (COP).

**Displasia:** alteración en el desarrollo de las células epiteliales y mesenquimales afectando la orientación de la célula dentro del tejido, el tamaño, la forma y la organización de las mismas.

**Disyunción:** significa separar o desunir. En genética, se refiere a la separación de los cromosomas durante los procesos de mitosis y meiosis.

**Ectodermo:** capa externa de la gástrula que da lugar a la epidermis, los epitelios de revestimiento, las glándulas sebáceas y sudoríporas y el sistema nervioso de los vertebrados en el desarrollo embrionario.

**Ectomesénquima:** representado por células que provienen de la cresta neural y se instalan en el mesénquima; es decir es un tejido que tiene propiedades semejantes al mesénquima pero es de origen distinto a este. Está implicado en la formación de tejidos duros y blandos de la cabeza y cuello, como huesos, músculos y, lo que es más importante, a los arcos branquiales.

**Endodermo:** capa celular más interna de las que se desarrollan en el disco embrionario a partir de la masa celular más interna del blastocisto. El endodermo da lugar al revestimiento de las cavidades y conductos corporales y de la mayoría de los órganos internos.

**Endodoncia:** tratamiento de conductos radiculares dentales. Corresponde a toda terapia que es practicada en el complejo dentino-pulpar (pulpa dentaria y dentina) de un elemento dentario.

**Enfermedad autoinmune:** enfermedades causadas por reacciones contra los propios componentes del organismo que se comportan como antígenos.

**Enfermedad periodontal:** proceso inflamatorio de las encías que ocasiona daños en los tejidos que sostienen a los dientes.

**Ensayo clínico:** evaluación experimental de un producto, sustancia, medicamento o terapéutica que, en su aplicación a seres humanos, pretende valorar su eficiencia y seguridad.

**Epitelio de unión:** núcleo de células epiteliales que se une al diente por una membrana basal secretada por ellas y por hemidesmosomas. Presenta una continua renovación por lo tanto existe aquí mitosis celular aumentada; provee un sellado contra la entrada de bacterias.

**Epitelio:** tejido formado por una o varias capas de células unidas entre sí, que puestas recubren todas las superficies libres del organismo, y constituyen el revestimiento interno de las cavidades, órganos, huecos, conductos del cuerpo y que también forman las mucosas y las glándulas.

**Escleróticas:** La esclerótica es una membrana de color blanco, gruesa, resistente y rica en fibras de colágeno que constituye la capa más externa del globo ocular. Su función es la de darle forma y proteger a los elementos internos. Coloquialmente a la parte anterior y visible de la esclerótica se la llama el blanco del ojo.

**Esmalte:** tejido formado por hidroxiapatita (fosfato de calcio cristalino) y proteínas (en muy baja proporción). Es el tejido más duro del cuerpo humano. Forma la corona del diente.

**Esmalte Hipocalcificado:** calcificación incompleta o defectuosa de la matriz proteica durante la amelogénesis.

**Esmalte Hipomaduro:** falta de maduración de los prismas del esmalte.

**Esmalte Hipoplásico:** desarrollo incompleto o detenido del esmalte dental o de parte de este.

**Espora:** cuerpo microscópico unicelular o pluricelular que se forma con fines de dispersión y supervivencia por largo tiempo en condiciones adversas.

**Esporicida:** sustancia que destruye las esporas.

**Estomatitis:** inflamación crónica o aguda de la mucosa bucal: mejillas, encías, lengua, labios, garganta. La inflamación puede estar causada por problemas bucales propios, como la falta de higiene, la deficiencia de proteínas en la dieta o quemaduras, generando molestias y dolor que dificultan que la persona coma. Otras causas son los medicamentos, las reacciones alérgicas, la radioterapia, o las infecciones (por hongos bacterias, virus).

**Etiología:** estudio sobre las causas de las cosas y de las enfermedades. En medicina, es la rama que se ocupa de estudiar las causas de las distintas enfermedades que afectan a los seres humanos.

**Eucromatínico:** correspondiente a la eucromatina, que es la región de ADN activa de un cromosoma, que se tiñe más tenuemente.

**Factor de riesgo:** cualquier rasgo, característica o exposición de un individuo que aumente su probabilidad de sufrir una enfermedad o lesión.

**Fagos(o bacteriófagos):** virus que parasitan bacterias.

**Farmacogenómica:** estudia las bases moleculares y genéticas de las enfermedades para desarrollar nuevas vías de tratamiento.

**Fenotipo:** características que pueden observarse en un organismo, que son el resultado de la interacción entre el genotipo y el medio ambiente.

**Fibras autonómicas:** fibras amielínicas, finas, de lenta transmisión, sensibles al dolor y la temperatura.

**Fibras somatosensitivas:** fibras que se activan mecánicamente por ejemplo, las fibras propioceptivas de los músculos de la faringe y fauces, tienen sus cuerpos neuronales en uno de los ganglios sensitivos cuyas fibras centrales llegan al núcleo sensitivo del trigémino.

**Flagelos y membrana ondulante:** estructuras que permiten la movilidad de microorganismos unicelulares como los parásitos intrabucales.

**Fungicida:** sustancia que sirve para destruir los hongos parásitos que causan enfermedades o daños. Son sustancias tóxicas que se emplean para impedir el crecimiento o eliminar los hongos y mohos perjudiciales para las plantas, los animales o el hombre.

**Ganglios periféricos:** componentes del sistema nervioso periférico (SNP) que junto a los nervios periféricos y las terminaciones nerviosas, actúan como la prolongación del SNC y se sitúan por fuera de las cavidades óseas craneal y raquídea.

**Gangliósidos:** lípido formado por dos ácidos grasos, una molécula de esfingosina, una cabeza de polisacáridos y uno o más grupos de ácido siálico. Los gangliósidos se encuentran en las membranas celulares de la mayoría de los tejidos.

**Gel de agarosa:** el estado de gel es un estado de la materia, caracterizado por presentar una densidad (masa/volumen) similar al líquido y una estructura similar a un sólido. El ejemplo más común es la gelatina comestible. Y la agarosa es un polisacárido formado por galactosas alfa y beta. Este polisacárido se extrae de las algas marinas de los géneros *Gellidium* y *Gracillaria*.

**Gel de poliacrilamida:** gel realizado con un polisacárido llamado poliacrilamida que se utiliza fundamentalmente para purificar proteínas mediante técnicas de electroforesis.

**Gen:** porción de ADN que tiene información para formar macromoléculas, como proteínas y ARN, con funciones celulares específicas.

**Genes homeóticos:** genes que participan en el desarrollo de los organismos y que determinan la identidad de los segmentos o partes individuales del embrión en sus etapas iniciales. La función normal de los genes homeóticos consiste en conferir a la célula identidad espacial o posicional inequívoca en diferentes regiones a lo largo del eje anteroposterior del cuerpo.

**Genómica:** conjunto de ciencias y técnicas dedicadas al estudio integral del funcionamiento, el contenido, la evolución y el origen de los genomas. Usa conocimientos derivados de distintas ciencias como son la biología molecular, la bioquímica, la informática, la estadística, etc.

**Gingiva:** vocablo específico para denominar a la encía dentaria.

**Glucanos:** polisacáridos compuestos por monómeros de glucosa ligados mediante enlaces glucosídicos.

**Glucocalix:** matriz constituida principalmente por polímeros bacterianos extracelulares o productos salivales o de exudado gingival.

**Glucosaminoglicanos (GAGs):** polisacáridos no ramificados formados por repeticiones de parejas de sacáridos. Son moléculas poco flexibles por lo que ocupan un gran volumen y gracias a su fuerte hidratación hacen que la matriz extracelular se comporte como un gel. Esto permite que los tejidos que poseen una alta proporción de puedan resistir fuertes presiones mecánicas y además favorece una alta tasa de difusión de sustancias entre las células.

**Hematoma:** acumulación de sangre, habitualmente coagulada, fuera de los vasos sanguíneos que pueden ocurrir debido a una lesión en la pared de los vasos sanguíneos permitiendo que la sangre se filtre hacia los tejidos donde no pertenece.

**Hematoxilina/eosina:** coloración utilizada de rutina para la tinción de muestras que se preparan para observar muestras al microscopio óptico. Colorean el núcleo (hematoxilina) y el citoplasma (eosina) celular.

**Hidroxiapatita:** La hidroxiapatita es un biocristal, formado por átomos de calcio, fósforo, e hidrógeno, de acuerdo con la fórmula  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ . Está presente en dientes y huesos confiriéndoles su dureza característica,

**Hiperlaxitud ligamentaria:** relajación excesiva de los ligamentos. Es un hallazgo común, presente en aproximadamente el 10-30% de la población y es la más común de las enfermedades hereditarias del tejido conectivo.

**Hiperplasia:** aumento de tamaño de un tejido o un órgano debido a que sus células han aumentado en número, conservando su disposición en el tejido.

**Hipocalcemia:** afección en la que los niveles de calcio en sangre son bajos. El calcio es una sal importante en muchos sistemas del cuerpo, especialmente en la función del corazón y los músculos. Un déficit prolongado en los niveles de calcio puede llevar a la malformación de los huesos, lo que puede derivar en huesos quebradizos con tendencia a fracturarse.

**Hipoplasia:** incompleta formación de alguna estructura u órgano del cuerpo. Las causas pueden ser genéticas o un error durante el desarrollo fetal.

**Hipotonía:** disminución del tono muscular (grado de contracción que siempre tienen los músculos, aunque están en reposo).

**Histogénesis:** e la formación de diferentes tejidos a partir de células indiferenciadas.

**Homeobox:** gran familia de genes que dirigen la formación de las estructuras del cuerpo muchos durante el desarrollo embrionario temprano. En los seres humanos, la familia de genes homeobox contiene un estimado de 235 genes funcionales y 65 pseudogenes (genes estructuralmente similares que no proporcionan instrucciones para hacer proteínas).

**Hormonas esteroideas:** hormonas sintetizadas a partir del colesterol en las gónadas y glándulas suprarrenales. Estas formas de hormonas son lipídicas. Pueden ser agrupadas en 5 grupos según el receptor al que se unen: glucocorticoides, mineralocorticoides, andrógenos, estrógenos, y progestágenos.

**Hormonas gestacionales:** hormonas fundamentales en la consecución y mantenimiento del embarazo. Dentro de estas hormonas se encuentran las hormonas: Folículo

Estimulante, Luteinizante, Gonadotrofina, Estrógenos, Progesterona y Lactógeno Placentario.

**Hospedador:** en biología, se llama huésped, hospedador, hospedante a aquel organismo que alberga a otro en su interior o lo porta sobre sí, ya sea en una simbiosis de parásito, un comensal o un mutualista.

**In vitro:** reacción que ocurre afuera del organismo, por ejemplo en tubo de ensayo de vidrio de plástico o de cualquier otro material.

**Incidencia:** número de casos nuevos de una enfermedad, en una población determinada y en un período determinado.

**Inervación:** distribución de las fibras nerviosas en una parte, órgano o región corporal. Suministro de energía y de estímulos nerviosos enviados a una zona, órgano o región corporal.

**Infeccion periimplantaria:** proceso inflamatorio generado por la presencia de microorganismos patógenos que afecta a los tejidos que rodean a un implante osteointegrado en función, provocando la pérdida de soporte óseo.

**Infecciones agudas:** son las que aparecen de pronto con síntomas severos que pueden llegar a ser incapacitantes; unas ceden por sí mismas, como es el caso de la indigestión aguda, otras necesitan intervención de urgencia, como una apendicitis aguda.

**Infecciones crónicas:** enfermedades que se desarrollan lentamente y persisten durante años.

**Inmunidad:** conjunto de mecanismos de defensa de los animales frente a agentes extraños. Se adquiere al nacer y va madurando y consolidándose durante los primeros años de vida. La inmunología es la ciencia que estudia los mecanismos fisiológicos de defensa de la integridad biológica de los organismos.

**Inmunopatología:** estudio de los procesos patológicos que tienen una causa inmunológica. Es la lesión de tejidos y células inducida por anticuerpos u otros productos de la respuesta inmunológica.

**Interproximal:** espacio comprendido entre dientes vecinos o contiguos.

**Labio/ Paladar fisurado (labio leporino/ paladar hendido):** defectos congénitos que afectan el labio superior y el paladar. Existen muchas causas para estas patologías, como problemas con los genes que se transmiten de uno o ambos padres, drogas, virus u otras toxinas que también pueden causarlos. El labio leporino y el paladar hendido pueden ocurrir junto con otros síndromes o anomalías congénitas.

**Ligamento periodontal:** tejido conjuntivo fibroso que une el diente al hueso contiguo.

**Liposoma:** vesícula esférica con una membrana compuesta de una doble capa de fosfolípidos. Actualmente se utilizan como transportadores de diversas sustancias entre el interior y el exterior de la célula.

**Margen gingival:** borde superior de la encía y más próximo al diente. Suele ser de contornos redondeados y se extiende ligeramente hacia la corona dentaria.

**Membrana basal:** capa delgada situada debajo del epitelio de las membranas mucosas y de las glándulas secretoras

**Membrana semipermeable:** membrana o barrera que contiene poros o agujeros, al igual que cualquier filtro, de tamaño molecular. El tamaño de los poros es tan minúsculo que deja pasar las moléculas pequeñas pero no las grandes, normalmente del tamaño de micrómetros. Puede permitir el paso de las moléculas de agua que son pequeñas, pero no las de glucosa, que son más grandes.

**Mesénquima:** tejido conjuntivo embrionario que forma la mayor parte del mesodermo. Está formado por células estrelladas y separadas entre sí por una matriz gelatinosa. Durante su desarrollo da lugar a los tejidos óseo, conjuntivo y cartilaginoso.

**Metaloproteasas:** familia de enzimas que degradan proteínas de la matriz extracelular y desempeñan un papel importante en diversos procesos fisiológicos (ej. cicatrización de heridas) y patológicos (ej. cáncer, angiogenia y aterosclerosis).

**Metástasis:** proceso de propagación del cáncer a un órgano distinto de aquel en que se inició. Ocurre generalmente por vía sanguínea o linfática.

**Micela:** autoorganización de los lípidos en un entorno polar. Las micelas constituyen formaciones geométricas de moléculas que tienen una cabeza polar y una cola de naturaleza no polar, que se encuentran en un medio en el cual no es soluble.

**MIM- Mendelian Inheritance in Man, Herencia Mendeliana en el Hombre:** base de datos que cataloga todas las enfermedades conocidas con un componente genético. La versión on-line (OMIM) puede accederse de la Librería Nacional de Medicina de los Estados Unidos, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>.

**Mineralización:** también denominada calcificación, es el proceso por el cual se depositan iones fosfatos, calcio y otros sobre la matriz orgánica de los tejidos óseos y dentarios.

**Morfogénesis:** proceso biológico que lleva a que un organismo desarrolle su forma; consecuencia general de la determinación, la diferenciación y el crecimiento.

**Mucosa:** revestimiento interior húmedo de algunos órganos y cavidades del cuerpo como la nariz, la boca y los pulmones.

**Mutación:** cambio en la secuencia o en el número de nucleótidos en el DNA de una célula.

**Neuralgia del trigémino:** trastorno del nervio trigémino que provoca episodios de dolor intenso en los ojos, labios, nariz, cuero cabelludo, frente y mandíbula. Se estima que 1 de cada 15.000 personas sufren neuralgia del trigémino.

**Neurofilamentos:** filamentos intermedios más abundantes de las neuronas adultas del sistema nervioso central y periférico

**Odontogénesis:** proceso embrionario de desarrollo dental que conduce a la formación de los órganos dentarios en el seno de los huesos maxilares.

**Opsonización:** proceso por el que se marca a un patógeno para ser ingerido y destruido por los fagocitos.

**Organismo huésped u hospedador:** organismo en el que vive un parásito.

**Orofacial:** perteneciente a la boca y a la cara.

**Oseointegración:** contacto estable entre el hueso viable y remodelado con la superficie de un implante de Titanio, sin la interposición de tejido conectivo u otra cosa que no sea tejido óseo. Es en sí un contacto directo a nivel microscópico entre el hueso vivo y la superficie de un implante. Por tanto será capaz de absorber las fuerzas provenientes de las funciones propias del sistema estomatognático. La oseointegración es un proceso de cicatrización natural bajo el siguiente principio biológico: si no hay circulación no hay vida; si no hay circulación no hay cicatrización.

**Osteoclastogenesis:** fenómeno biológico que induce la formación y diferenciación celular a osteoclastos, los cuales cumplen una función específica de reabsorción ósea.

**Osteolíticos:** causante de osteolisis. La osteolisis es la destrucción molecular parcial o total de un hueso; puede ser de diferentes orígenes.

**Película adquirida:** película sin células, delgada, amorfa que se encuentra adyacente a la superficie del diente. Está formada por proteínas y glucoproteínas. Comienza a formarse después del cepillado dental y permite la adhesión bacteriana.

**Pénfigo:** trastorno autoinmunitario. El sistema inmunitario produce anticuerpos contra proteínas específicas en la piel y membranas mucosas. Estos anticuerpos rompen los enlaces entre las células cutáneas, lo cual lleva a la formación de una ampolla.

**Perinuclear:** Que rodea al núcleo celular.

**Periodonto:** tejidos que rodean y soportan los dientes; está constituido por encía, cemento dentario, ligamento periodontal y hueso alveolar.

**Periodontopatógenos:** microorganismos capaces de originar, inducir, estimular, la enfermedad periodontal.

**Peso molecular:** suma de los pesos atómicos de los átomos que constituyen una molécula. No se mide en gramos, sino que se mide en unidades de masa atómica (uma)

**pH:** concentraciones de iones hidrónio ( $H_3O^+$ ) en una solución. Cuanto más bajo sea el valor, más ácida es la solución.

**Placa subgingival:** biofilm adherido ubicado en el surco gingival entre el diente y la encía. Anatómicamente ubicado por debajo/dentro de la gingiva.

**Planctónicas:** bacterias de libre flotación.

**Plásmidos:** pequeñas moléculas de ADN que no forman parte del cromosoma, tienen replicación independiente y pueden pasar de una bacteria a otra por un proceso llamado conjugación. Se encuentran en células procariotas.

**Plexo:** conjunto de nervios, venas, arterias o vasos linfáticos que se encuentra anastomosados y entrelazados.

**Poros del gel:** al observar un gel de agarosa al microscopio se puede que posee una estructura tramada, llena de poros, como si fuera una esponja de poros idénticos. El tamaño del poro varía según la concentración del gel. Por ejemplo un gel realizado con agarosa al 0,7% tendrá poros considerablemente más grandes que uno realizado con agarosa al 2%.

**Prevalencia:** proporción de personas que en un área geográfica y período de tiempo establecido sufren una determinada enfermedad.

**Procesos erosivos:** disminución de la superficie dental como consecuencia del efecto de agentes químicos ácidos o quelantes sobre el órgano dental.

**Propósito o probando:** individuo en el que se detecta por primera vez un carácter de interés, determinado genéticamente.

**Proteasas:** enzimas encargadas de romper los enlaces peptídicos de las proteínas, de este modo las degradan.

**Proteoglucanos:** macromoléculas formadas por una proteína central, a lo largo de la cual se asocian, por su extremo terminal, numerosas moléculas de glicosaminoglicanos sulfatados.

**Prótesis Fija:** prótesis completamente dentosoportadas, que toman apoyo únicamente en los dientes y el paciente no puede remover a voluntad, es decir, deberán ser descementadas, desatornilladas o destruidas para ser desalojadas.

**Pulpa dental:** tejido conectivo blando que forma la estructura interna del diente y que contiene nervios y vasos sanguíneos, siendo el encargado de la nutrición y sensibilidad del mismo.

**Purificar el ADN:** desde el punto de vista químico, ADN es una molécula lineal, no ramificada, con comportamiento ácido. Mediante la ruptura controlada de la célula se produce la liberación del contenido nuclear junto con otras biomoléculas. Aprovechando las características químicas distintivas de la molécula de ADN es posible obtener una fracción purificada de ADN eliminando las otras biomoléculas producto de ruptura celular.

**Queratinocito:** tipo celular predominante en la epidermis. Sus funciones son: producción de queratina, la proteína más abundante de la epidermis, y la participación en la barrera contra el agua de la epidermis.

**Reabsorción ósea o resorción ósea:** proceso que ocurre en las superficies óseas donde el hueso se está eliminando o remodelando o donde el hueso ha sido lesionado; es llevado a cabo por células especializadas, llamadas osteoclastos.

**Reacción en cadena de la polimerasa (PCR):** técnica para la producción rápida de millones de copias de una porción particular de ADN.

**Recesión gingival:** exposición de la superficie radicular del diente debido a un desplazamiento del margen gingival ocasionado por la destrucción de los tejidos periodontales.

**Selección natural:** fenómeno esencial de la evolución, que establece que las condiciones de un medio ambiente favorecen o dificultan, es decir, seleccionan la reproducción de los organismos vivos según sean sus particularidades .

**Sésiles:** microorganismos capaces de adherirse o fijarse a una superficie para formar una biopelícula. Cuando ellas están suspendidas en el agua se denominan bacterias planctónicas.

**Seudópodos:** prolongaciones del citoplasma celular que emiten algunas células para desplazarse. Son transitorias e irregulares.

**Simbiosis:** asociación de individuos animales, vegetales o microorganismos de diferentes especies, en la que ambos asociados sacan provecho de la vida en común. A los organismos involucrados se les denomina **simbionte**.

**Síndrome:** cuadro clínico o conjunto sintomático que presenta alguna enfermedad; es un grupo de síntomas y signos que concurren en tiempo y forma, con variadas causas, por lo que es común que las personas que poseen algún síndrome presenten rasgos fenotípicos similares.

**Supranuclear:** por encima del núcleo celular.

**Surco gingival:** hendidura o espacio virtual poco profundo formado por la parte interna de la encía y la superficie del diente (esmalte o cemento) en forma de “V”.

**Tártaro:** denominación específica que se le otorga al sarro, cálculo dental.

**Tisular:** de los tejidos de los organismos o relativo a ellos.

**Transductores:** aquellas partes de un sistema de conducción que transforman una magnitud física o estímulo en una señal eléctrica.

**Transposones:** secuencia de ADN que lleva uno o más genes que puede moverse de un lugar del cromosoma a otro.

**Trisomía:** existencia de un cromosoma extra en un organismo diploide. En vez de un par homólogo de cromosomas es un triplete ( $2n+1$ ).

**Túbulos dentinales:** estructuras huecas, cilíndricas y delgadas que se extienden por todo el espesor de la dentina. Estos conductos alojan en su interior las prolongaciones o procesos odontoblásticos.

**Tumorogénesis:** Proceso de iniciar y promover el desarrollo de un tumor.

**Vaina de mielina:** envoltura de los axones de las neuronas del Sistema Nervioso Periférico (SNP). La vaina de mielina proporciona aislamiento e incrementa la velocidad del mensaje o impulso nervioso.

**Variabilidad genética:** variación en el material genético (ADN) de una población. Nos permite explicar por qué los organismos aunque sean de la misma especie (ej. especie humana), no son iguales entre sí.

**Vector:** agente generalmente orgánico que sirve como medio de transmisión de un organismo a otro. Elemento genético, usualmente un bacteriófago o un plásmido, que se utiliza para transportar un fragmento de DNA hacia una célula receptora.

**Virucida:** sustancia o fármaco capaz de destruir o inactivar los virus.